

2002

# Postoperatieve trombose profylaxe met dextran 40









# Postoperatieve trombose profylaxe met dextran 40

.

Promotores: Prof. Dr. W.J.H. Schmidt  
Prof. Dr. L.K. Lacquet

# Postoperatieve trombose profylaxe met dextran 40

Academisch proefschrift  
ter verkrijging van de graad van  
doctor in de geneeskunde  
aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen,  
op gezag van de rector magnificus  
Prof.Mr. F.J.F.M. Duynstee  
volgens besluit van het college  
van decanen in het openbaar te verdedigen  
op maandag 15 december 1975  
des namiddags te 4 uur

door  
Milan Rostislav Sobotka  
geboren te Pečky

1975  
Drukkerij Lecturis bv, Eindhoven





*The surgeon finds himself in the peculiar position of wanting to prevent thrombosis and wanting to treat thrombosis, but always being faced with the inherent problem of hemorrhage.*

*Robert B. Sawyer*

*Aan mijn opleider,  
aan de medische, verpleegkundige en  
paramedische staf van het St. Joseph  
Ziekenhuis te Eindhoven.*

# Verantwoording

Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling algemene chirurgie van het St Josephziekenhuis te Eindhoven (Opleider Dr M Knape, chirurg)

In samenwerking met de Mathematisch-Statistische Advies Afdeling van de Katholieke Universiteit te Nijmegen (Hoofd Drs P van Elteren) werd het onderzoek statistisch voorbereid. Ir H J J van Lier verrichtte de statistische analyse. De laboratoriumbepalingen geschiedden onder leiding van mevrouw A J L Veuger, arts in het klinisch laboratorium van het St Josephziekenhuis (Hoofd Dr C L J Vink)

Het manuscript werd uitgetypt door de dames H C A M Rockx en M A M Wiegel-Silvius

De taal-correcties werden uitgevoerd door Drs J A A J M Geevers

De heer H J M Gerritsen vervaardigde de grafieken

De materiele en financiële steun verleend aan het onderzoek door Organon Teknika Nederland B V betekende een belangrijke bijdrage aan de totstand-koming van dit proefschrift

De financiële steun van het St Josephziekenhuis maakte het uitgeven van dit proefschrift in deze vorm mogelijk

Het verschijnen van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door steun van de Nederlandse Hartstichting

# Inhoud

	blz
Hoofdstuk I:	Inleiding 11
Hoofdstuk II:	Etiologie van diepe veneuze trombose 15
Hoofdstuk III:	Dextran 40 21
Hoofdstuk IV:	Diagnostiek van diepe veneuze trombose 33
Hoofdstuk V:	Patienten materiaal 43
Hoofdstuk VI:	Resultaten van het onderzoek 49
Hoofdstuk VII:	Discussie 83
Hoofdstuk VIII:	Samenvatting en conclusies 87
Hoofdstuk IX:	Summary 91
Literatuurlijst	97
Curriculum vitae	105



## Inleiding.

Hoewel de per- en postoperatieve zorg aanmerkelijk verbeterd zijn, spelen de trombo-embolische complicaties na operatie en langdurige immobilisatie nog een zeer belangrijke rol in de per- en postoperatieve morbiditeit en mortaliteit 'The conclusion cannot be escaped that much of the modern problem of thromboembolism in advanced countries is derived, paradoxically, from advances in medicine and that the problem will probably continue to grow with further advances' (Hume e a 1970)

Deze stelling houdt drie belangrijke problemen in

- 1) het probleem van de etiologie,
- 2) het probleem van de diagnostiek;
- 3) het probleem van de profylaxe

Sinds onderzoeken van Virchow (1846), Bizzozero (1882), Eberth e a (1886), Aschoff (1912) werd op het gebied van de trombose etiologie nauwelijks vooruitgang geboekt

Ook op het gebied van de trombose-diagnostiek bestaat nog steeds geen techniek die gemakkelijk dagelijks uitgevoerd kan worden, betrouwbare en reproduceerbare resultaten oplevert en geen risico's voor de patient met zich mee brengt (Rabinov e a 1972, Kakkar 1972, Sigel e a 1972, Wheeler e a 1972)

Dezelfde situatie heerst op het gebied van de trombose-profylaxe. Geen van de bekende methoden biedt volledige bescherming van de patient. Een deel van de profylactische maatregelen kan zelfs gevaar voor de patient opleveren (Crane 1957, Tubiana e a 1961, Skinner e a 1967)

Volgens enkele gegevens uit de literatuur neemt het aantal trombo-embolische complicaties toe (Payr 1930, Ochsner e a 1950, DeBakey 1954, Schornagel 1962, Matis 1968)

De meeste van deze gegevens zijn gebaseerd op studie van het autopsiemateriaal, zodat de sterk verbeterde trombose-diagnostische techniek van de laatste jaren nauwelijks een rol kan spelen

Ondanks dit feit blijft een massale postoperatieve trombose-profylaxe door middel van anticoagulantia voor medici in vele landen de 'method of choice'. Lorenz (1965) publiceerde de resultaten van zijn onderzoek naar profylactisch gebruik van orale anticoagulantia in 900 West-Duitse ziekenhuizen. Hij kwam tot de conclusie dat slechts in 5,5% van de gevallen deze methode van profylaxe werd toegepast. Ook in andere Europese landen en in de Verenigde Staten werd

van deze methode van profylaxe als routine nooit gebruik gemaakt. Het profylactisch gebruik van orale anticoagulantia op grote schaal heeft zich tot nu toe tot Nederland beperkt.

De verklaring voor deze ontwikkeling is niet ver te zoeken. Een niet onbelangrijk aantal contra-indicaties schakelt vaak een deel van de 'high-risk' patienten uit. Een patient die enkele dagen na een buikoperatie nog geen peristaltiek heeft is eveneens uitgeschakeld. Het gebruik van de orale anticoagulantia maakt een intensieve laboratorium-controle absoluut noodzakelijk (Roos 1970). Ook de complicaties, soms met dodelijk afloop, voortvloeiend uit het gebruik van anticoagulantia dienen niet te worden onderschat (Kuijer e a 1965). Skinner e a (1967) hebben in hun serie een hoger aantal postoperatieve bloedingen van 8,6% in de met anticoagulantia behandelde groep, tegen 1,4% nabloedingen in de controle-groep waargenomen.

Een groot aantal postoperatieve bloedingen rapporteerde ook Keeman (1972). Het probleem van de bloedingen strekt zich niet alleen uit over de korte postoperatieve periode, maar over de gehele profylactische periode. Het werkelijke aantal complicaties ligt dan hoger (Royston 1966).

Uit het proefschrift van Keeman (1972) is gebleken dat de voorkeur van de meerderheid van de Nederlandse chirurgen (60%) uitgaat naar de orale anticoagulantia (coumarine derivaten). Er werd verder vastgesteld dat slechts 4% van de hier ondervraagden dit type van profylaxe al preoperatief toepassen.

Men is het er over eens, dat de postoperatieve trombo-embolische complicaties meestal tijdens de operatie beginnen. Als dit juist is dan kunnen postoperatief toegediende anticoagulantia nauwelijks een profylactisch effect vertonen (van Vroonhoven 1974). Het feit dat door het postoperatief toedienen van de anticoagulantia toch het aantal trombo-embolische complicaties afneemt, zou dan eerder als een therapie van de bestaande aandoening dan als een profylaxe beschouwd moeten worden.

Gezien al deze problemen die met het gebruik van anticoagulantia gepaard gaan, hebben wij op de chirurgische afdeling van het Sint Josephziekenhuis te Eindhoven naar andere mogelijkheden van postoperatieve trombose-profylaxe gezocht. Na literatuurstudie werd besloten tot dextran 40 profylaxe. Naar aanleiding daarvan werd in de jaren 1970 - 1971 een prospectief vooronderzoek naar profylactische eigenschappen van dextran 40 (Rheomacrodex<sup>®</sup>) verricht.

Zo werd tijdens de operatie en dagelijks postoperatief 500 ml dextran 40 (Rheomacrodex<sup>®</sup>) toegediend tot de patient gemobiliseerd kon worden. Dit systeem van profylaxe leverde goede resultaten op. Het aantal trombo-embolische complicaties na gebruik van dextran 40 daalde van 14,1% tot 5,5%. De serie was niet statistisch voorbereid en verschillende variabelen waren statistisch aanvechtbaar. Daarom konden wij geen definitieve conclusie trekken. Ook in de literatuur hebben wij geen statistisch significante serie kunnen vinden. De eerste statistisch goed bewerkte serie werd door Jansen (1972) gepubliceerd. In dit 'dubbel blind' onderzoek werd dextran alleen tijdens de operatie toegediend. Er is gebleken, dat na het gebruik van de dextranpreparaten (dextran 40 en 70) het aantal trombo-embolische complicaties in de vroege postoperatieve fase afneemt. De frequentie werd in de dextran 40-groep op 4,4% in de dextran 70-groep op 5,9% en in de controle-groep op 10% vastgesteld.

Volgens de gegevens uit de literatuur heeft dextran 40 nog andere voordelen boven de antistolling. Dextran 40 werkt onmiddellijk na toediening en verlengt

de bloedingstijd en stollingstijd niet (Bergentz e a 1961, Nilsson e a 1964) In de dagelijkse praktijk betekent dit, dat de patient niet op antistolling hoeft te worden ingesteld en haematologische controles niet nodig zijn Het feit dat dextran 40 alleen parenteraal kan worden toegediend, speelt in het systeem van de postoperatieve trombose-profylaxe nauwelijks een rol, omdat de meeste patienten toch een intraveneus infuus krijgen

De waarde van een onderzoek naar trombose profylaxe-eigenschappen van een stof wordt bepaald door de methode waarop de diagnose gesteld wordt Met de opkomst van de nieuwe methoden van diepe veneuze trombose-diagnostiek is de waarde van het klinisch onderzoek relatief gedaald

Schmidt heeft in zijn proefschrift (1953) het probleem van klinische diagnostiek uiteengezet en duidelijk de insufficiëntie van de klassieke klinische symptomatologie laten zien Volgens zijn gegevens was in 13,5% van de gevallen de dodelijke longembolie het eerste verschijnsel van de postoperatieve diepe veneuze trombose

Ook Hume e a (1970) wijzen er op dat met name bij de geïmmobiliseerde klinische patienten vaak geen symptomen van de diepe veneuze trombose optreden Deze zgn 'silent thrombosis' kan zich plotseling als een longembolie manifesteren Hier tegenover wordt gesteld, dat bij de poliklinische patienten steeds een ziektebeeld bestaat Deze patienten blijven er langer mee lopen en daardoor nemen de circulatiestoornissen in de veneuze bloedbaan in grote mate toe

Gezien de problemen aan klinisch onderzoek verbonden, hebben wij naar een andere methode van de diepe veneuze trombose-diagnostiek gezocht Hiervoor hebben wij een aantal eisen opgesteld Deze methode zou meer objectieve, betrouwbare en reproduceerbare informatie over de diepe veneuze bloedbaan moeten geven dan een klinisch onderzoek Deze methode zou dagelijks uitgevoerd moeten kunnen worden en geen risico's voor de patient met zich mee mogen brengen

Op theoretische gronden voldeed de 'ultrasound Doppler flow technique' het meest aan deze eisen Uit de vergelijkingsstudie van Sigel e a (1972) en Strandness e a (1972) is gebleken dat de betrouwbaarheid van de Doppler-techniek ten opzichte van de phlebografie varieert tussen 75,9% tot 93% De Doppler-techniek kan aan het ziekbed worden toegepast Dit onderzoek kan dagelijks worden verricht en heeft geen risico's voor de patient De resultaten zijn niet afhankelijk van peroperatieve en postoperatieve bloedingen Ook de patienten die een osteosynthese aan de onderste extremiteiten hebben ondergaan kunnen gemakkelijk worden onderzocht

Er bestaat geen twijfel over het feit dat deze techniek een aantal voordelen boven de andere trombose diagnostiek-technieken biedt Anderzijds is dit een nieuwe techniek, die pas in twee grote centra van de Verenigde Staten (University of Washington School of Medicine, Seattle en University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia) systematisch wordt toegepast Daarom denken wij, dat men de exacte waarde van deze techniek nog moet leren kennen

**Samenvattend.**

Volgens enkele gegevens uit de literatuur neemt de frequentie van de postoperatieve trombo-embolische complicaties toe

De profylaxe van de postoperatieve trombo-embolische complicaties met anti-coagulantia is vaak onvoldoende en brengt risico's voor de patient met zich mee

Men zoekt naar andere mogelijkheden voor de postoperatieve trombose-profylaxe In de kliniek hebben wij voor dextran 40 gekozen In de literatuur konden wij over de antitrombogene werking van dextran 40 nauwelijks statistisch betrouwbare gegevens vinden In de loop van de jaren 1973-1974 werd een prospectief onderzoek naar profylactische eigenschappen van dextran 40 verricht

De diagnose postoperatieve diepe veneuze trombose werd gesteld op klinische gronden en met behulp van de Doppler-techniek



## Etiologie van de diepe veneuze trombose.

De eerste complete beschrijving van de etiologische factoren van de trombose-ontwikkeling vindt men in 'Handbuch der Speziellen Pathologie' (1854)

Door Virchow werden hier drie fundamentele oorzaken beschreven

- a) veranderingen in de bloedstroom,
- b) veranderingen in de vaatwand,
- c) veranderingen in het bloedstollingsmechanisme

Deze 'klassieke trias' van Virchow vormt nog steeds de basis van ons denken over het ontstaan van trombose

Virchow was de eerste die op de rol van de veranderingen in het veneuze stroompatroon heeft gewezen en ook de eerste die de veranderingen in de bloedstolling (zgn. dyscrasia sanguinis) vermoedde. Voor die tijd werd de ontsteking van de vaatwand als de enige oorzaak van de trombose gezien. Virchow zelf vermeldde de uitspraak van Cruveilhier (1835) die niet twijfelde aan het verband tussen phlebitis en trombose: 'La phlebite domine toute la pathologie'. In 1882 ontdekte Bizzozero dat 'neben den rothen und weissen Blutkörperchen noch morphologische Elementen einer dritten Art in den Gefassen circulieren'. Hij noemde deze elementen bloedplaatjes en toonde tegelijkertijd aan in experimenten met proefdieren, dat de bloedplaatjes een belangrijke rol in de trombusvorming spelen. Bizzozero analyseerde ook het stroompatroon van de bloedplaatjes en kwam tot de conclusie, dat de bloedplaatjes langzamer stromen dan de erythrocyten en dat bij een veneuze stroomvertraging de bloedplaatjes als eerste samenklonten.

De studies van Eberth e.a. (1886) waarin de nadruk gelegd wordt op de beschadiging van de vaatwand, sluiten hierbij aan.

Op grond van experimentele studies spreekt Aschoff (1912) in de artikelen 'Thrombose und Sandbankbildung' en 'Ueber den Aufbau des Thrombus' als zijn overtuiging uit, dat de mechanische factoren die tot vertraging van de bloedstroom leiden, de meest belangrijke rol in de trombose-ontwikkeling spelen. Ook later blijft Aschoff voorstander van deze theorie en nog in 1934 verklaarde hij: 'Wir sehen die Spontanthrombose nur dort entstehen, wo eine bestimmte Verlangsamung der Stromung fest zu stellen ist'.

Ook in de afgelopen jaren hebben tal van onderzoekers gewezen op het gevaar van de bloedstroomvertraging, tijdens en kort na de operatie (Ochsner e.a. 1941, McLachlin e.a. 1960, Jansen 1972).

Vertraging van de veneuze bloedstroom en/of veneuze stasis wordt de laatste tijd als een belangrijke oorzaak van de spontane postoperatieve veneuze trombose gezien (Hodgson 1964, van Vroonhoven 1974)

### **Macroscopische veranderingen in de veneuze bloedstroom.**

Na bestudering van de structuur en de kwaliteit van de veneuze bloedstroom heeft men twee belangrijke veranderingen in het veneuze bloedstroompatroon waargenomen

a) vertraging van de lineaire snelheid van de veneuze bloedstroom,

b) verminderd volume van de veneuze terugvloed

Beide factoren zijn min of meer van elkaar afhankelijk. De gedilateerde venae vormen de oorzaak van de vertraagde lineaire snelheid. Bij extreme dilatatie kan door de veneuze pooling het hart-minuut-volume negatief beïnvloed worden. Als gevolg daarvan wordt de arteriële perfusie van het been minder. Ook de verminderde arteriële toevoer zonder veranderingen in de veneuze bloedbaan betekent daling van de veneuze terugvloed met vertraagde lineaire snelheid, (Hume e a 1970)

Uit de studies van het autopsiemateriaal door Paterson e a (1954) verricht, is gebleken dat het oudste deel van de trombus in 80% van de gevallen achter de veneuze kleppen was gelocaliseerd. Deze observaties steunen de overtuiging dat achter de veneuze kleppen een turbulentie met vertraging van de lineaire snelheid van de bloedstroom ontstaat (Angrist 1966, Stein e a 1967)

Deze theorie werd later door McLachlin e a (1960, 1962) bevestigd. McLachlin en medewerkers verrichtten phlebografisch onderzoek en kwamen tot de conclusie dat het röntgencontrast aanzienlijk langer in de ruimte achter de veneuze kleppen bleef en zeer langzaam verdween. Deze vertraagde ontleding werd met name bij mensen in de hogere leeftijdscategorieën geconstateerd.

Ernstige stoornissen van de structuur en de snelheid van de veneuze bloedstroom treden op in een variceus gedilateerde veneuze bloedbaan en in de venae met valvulaire incompetentie na vroegere diepe veneuze trombose. Een deel van het bloedvolume, door het diepe veneuze systeem afgevoerd, stroomt via de incompetente venae perforantes naar de oppervlakkige venae toe. Als gevolg daarvan stijgt de druk in het oppervlakkige veneuze systeem. De venae zetten nog verder uit en de snelheid van de bloedstroom daalt (Rushmer 1970, Pflug e a 1974)

Door vele auteurs werd aangetoond, dat bij patiënten met aandoeningen van het cardio-vasculaire systeem een verhoogde neiging tot trombose-ontwikkeling bestaat. Hier worden de hart-decompensatie, cardiogene shock en de congenitale hartziekten genoemd (Hirst e a 1965, Sasahara e a 1967)

Men heeft getracht het verband tussen de cardio-vasculaire insufficiëntie en/of de verhoogde kans op trombose vast te stellen door de circulatietijd te bepalen. Men vond dat met het stijgen van de leeftijd van patient, de circulatietijd aanzienlijk werd verlengd. Verder werd ontdekt, dat bij patiënten met cardio-vasculaire insufficiëntie en bij patiënten die een operatie hadden ondergaan de circulatietijd ook werd verlengd (Ochsner e a 1941). Uit deze observatie trok men de consequenties voor de preoperatieve voorbereiding van patiënten. Als uitgangspunt voor de algemene trombosebestrijding was deze methode niet bruikbaar.

In 1951 hebben Wright e a de veneuze stroom aan een studie onderworpen. Met

behulp van radioactief natrium werd de zgn voet lies circulatietijd bepaald. Door deze proeven werd aangetoond, dat bij liggende patienten na een operatie de voet-lies circulatietijd werd verlengd, maar zich na verloop van 1 tot 3 weken na de ingreep herstelde. De verlenging trad niet op bij patienten die een poliklinische behandeling hadden ondergaan. Later werden de bevindingen van Wright bevestigd door onderzoek van Doran e a (1964) en Jansen (1972).

Op grond van deze onderzoeken kan men concluderen, dat tijdens een operatie een belangrijke vertraging in de veneuze circulatie optreedt. Ondanks dit feit kan de ingreep zelf niet als de oorzaak van de trombose worden aangewezen. Op het moment van de operatie spelen meerdere factoren een rol (Coon e a 1959). Een van de belangrijke factoren is de anaesthesie. Door het gebruik van spierrelaxantia en positieve druk beademing wordt de veneuze stroom nadelig beïnvloed (Hodgson 1964, Dyde e a 1968, van Vroonhoven 1974).

Door het wegvallen van de diaphragmafunctie en de perifere spier-pomp daalt de snelheid van de veneuze stroom. Door onderzoeken van Frimann-Dahl (1935) werd aangetoond, dat na een abdominale operatie de functie van het diaphragma minder wordt. Deze functievermindering houdt tussen de 1 en 12 dagen na de operatie aan.

Uit gegevens uit de literatuur is gebleken, dat trombose vaker in het linker dan in het rechter been ontstaat. Men veronderstelt, dat een vertraging van de veneuze stroom in het linker been optreedt, omdat de linker vena iliaca communis de rechter arteria iliaca communis en de wervelkolom kruist. Bij mensen met obstipatieklachten zou compressie van de venae door het colon en sigmoid een belangrijk effect kunnen uitoefenen (Pfaff 1907, Gibbs 1957, Calnan e a 1964). Ook maligne tumoren, die in het bekken gelocaliseerd zijn en/of de achtergebleven iliacale lymphklieren, die na therapie van een dergelijke tumor, verder uitgroeien kunnen de veneuze bloedstroom negatief beïnvloeden (Revers 1975).

### **Microscopische veranderingen in de veneuze bloedstroom**

'One of the most elementary properties of the blood, from a physico-chemical point of view, is that it constitutes a suspension. The blood corpuscles may be said to be suspended in plasma', stelde Fahraeus in 1921. En verder 'By a suspension is understood, as we know, a fluid containing equally distributed particles of another substance. The most important attribute appertaining to a suspension as such, is the degree of its stability, whereby is meant the greater or lesser tendency of the particles to retain equal distribution within the fluid'.

De suspensie-stabiliteit van het bloed is niet constant. Diverse pathofysiologische omstandigheden in het lichaam kunnen de suspensie-stabiliteit beïnvloeden. Alle veranderingen in de suspensie-stabiliteit hebben veranderingen in de stroomeigenschappen van het bloed tot gevolg. Rheologisch gezien, wordt de viscositeit van het bloed veranderd. De viscositeit is de functie van het quotient van schuifspanning (shear stress) en snelheidsgradient (shear rate).

$$\text{viscosity} = \frac{\text{shear stress}}{\text{shear rate}}$$

De schuifspanning (shear stress) is de tangentele kracht die op de eenheid van oppervlakte van een vloeistof uitgeoefend wordt en verschuiving tussen twee lagen van een vloeistof veroorzaakt, waardoor stroming ontstaat.

De schuifspanning (shear stress) wordt gemeten in DYNES/cm<sup>2</sup> De snelheidsgradient (shear rate) betekent het snelheidsverschil tussen twee lagen van een vloeistof De snelheidsgradient wordt gemeten in cm/sec/cm Deze formule drukt de verhouding tussen de snelheid (cm/sec) en de afstand van de twee lagen uit (cm) (Heeres 1963)

Door de relatie 'shear stress-shear rate' kunnen de stroomeigenschappen van een vloeistof gequantificeerd worden Dit werd bijna 300 jaar geleden door Isaac Newton ontdekt en gedefinieerd Pas later ontdekte men, dat niet alle vloeistoffen zich volgens de formule van Newton gedragen De belangrijkste factoren, die hier een rol spelen zijn de fysische eigenschappen van een vloeistof Als de circulerende moleculen dezelfde kleine afmetingen hebben en homogeen zijn verspreid, blijft het quotient 'shear stress-shear rate' constant De vloeistof gedraagt zich volgens de formule van Newton In rheologische termen uitgedrukt, wordt deze vloeistof als zgn 'Newtonse vloeistof' beschouwd De vloeistoffen met grotere moleculen vertonen over het algemeen een variabiliteit in de verhouding 'shear stress-shear rate' De stroomeigenschappen van deze vloeistoffen wijken af van de formule van Newton en daarom worden deze vloeistoffen 'niet-Newtonse' genoemd Tot de groep van 'niet-Newtonse' vloeistoffen hoort volgens boven genoemde stelling van Fahraeus ook het bloed (Wells e a 1961)

Bloed is een suspensie die een aantal delen bevat (cellen, proteïnmoleculen, electrolyten, water-moleculen) De relatie 'shear stress-shear rate' is niet constant Naarmate de suspensie-stabiliteit van het bloed minder wordt, neemt de wrijving tussen de stromende lagen toe en de viscositeit van het bloed stijgt Behalve van de suspensie-stabiliteit hangt de viscositeit van het bloed nog van vele andere factoren af Hieronder moeten de viscositeit van het plasma, de haematocriet, de stroomsnelheid, de grootte van het vat en de temperatuur genoemd worden Uit vele experimenten is gebleken, dat de meeste van bovengenoemde factoren bij de diverse patho-fysiologische omstandigheden in het lichaam constant blijven of nauwelijks veranderen De meeste veranderingen ondergaat de suspensie-stabiliteit, door de aggregatievorming van erythrocyten (Bingham e a 1944, Gelin 1961, Wells e a 1962, Whitmore 1968, Replogle 1969, Folkow e a 1971, Burton 1972, Chien 1972)

Al geruime tijd wordt de suspensie-stabiliteit van het bloed aan een systematisch onderzoek onderworpen De eerste uitgebreide studie, die aan dit onderwerp werd gewijd, publiceerde Fahraeus in 1921 Hij beschreef de aggregatievorming van de erythrocyten en de patho-fysiologische omstandigheden waardoor de aggregatievorming optreedt Als maat voor het bepalen van de aggregatievorming gebruikte Fahraeus de bezinkingssnelheid Er werd inderdaad een directe correlatie tussen de omvang van de aggregatievorming en de bezinkingssnelheid gevonden Op grond van eigen studies en die van Virchow veronderstelde Fahraeus, dat een deel van de trombi ontstaat als gevolg van agglutinatievorming

Hij deelde alle trombi, volgens hun oorsprong, in twee groepen in De eerste groep vormen de trombi die zouden ontstaan als gevolg van de intravasculaire bloedcoagulatie zgn 'coagulatory thrombi'

De tweede groep, die volgens Fahraeus belangrijker is, zou gevormd worden door de trombi, die ontstaan op grond van agglutinatie zgn 'agglutinative thrombi' Deze trombi zouden alleen ontstaan in het stromende bloed en zouden

het gevolg zijn van de verminderde suspensie-stabiliteit van het bloed, waardoor aggregatie en later agglutinatie ontstaan

Hoewel deze theorie, noch door Fahraeus, noch door anderen bevestigd werd bleef ook later de aggregatie- en agglutinatievorming van erythrocyten voortdurend de aandacht van vele onderzoekers trekken. Zo publiceerden Knisely e a (1947) de beroemde studie 'Sludged Blood'. Knisely en zijn medewerkers bestudeerden de structuur van de capillaire bloedstroom eerst bij een groep gezonde mensen. In deze groep werd nergens aggregatie- of agglutinatievorming van erythrocyten geconstateerd. Als vergelijkingsmateriaal gebruikte Knisely een grote serie patiënten die aan verschillende ziekten leden. In deze controleserie met een grote varieteit aan pathologische toestanden en ziekteprocessen troffen Knisely en zijn medewerkers altijd uitgebreide agglutinatievorming aan. De laminaire stroom van erythrocyten werd veranderd in een 'circulating sludge'. De agglutinaties zijn volgens Knisely elastisch en resistent. Een aantal erythrocyten, in aggregatie opgenomen, wordt afgebroken. De aggregaties kunnen het capillaire bed niet meer passeren en bereiken de veneuze bloedbaan via arterio-veneuze shunts. Ook Knisely is van mening, dat de erythrocytenaggregaties in de langzame veneuze stroom, soms enige tijd op een plaats gestationeerd blijven en dan aanleiding tot trombosevorming kunnen geven.

In aansluiting op de studies van de Knisely-groep, werd in 1949 door Bigelow en zijn medewerkers een nauwkeurige analyse van het erythrocyten-aggregatieproces verricht. Bigelow toonde in experimenten met proefdieren aan, dat ieder trauma erythrocyten-aggregatie of agglutinatievorming veroorzaakt. Het erythrocyten-aggregatieproces treedt binnen 1 uur op. In de centrale circulatie worden de aggregaties weer in kleinere stukken afgebroken. De vraag of inderdaad door een agglutinatievorming van erythrocyten tromboseontwikkeling bevorderd kan worden, blijft ook hier onbeantwoord.

In de loop der jaren verschenen tal van studies over dit onderwerp. Samenvattend kunnen wij de volgende conclusie trekken:

Na iedere traumatische weefselbeschadiging (locaal of algemeen) treedt de aggregatie- of agglutinatievorming van erythrocyten op, de viscositeit van het bloed stijgt, de stroomsnelheid van de geagglutineerde erythrocyten daalt, de agglutinaties worden in de langzame veneuze stroom nauwelijks afgebroken en door de verdere vertraging van de veneuze stroom tijdens de operatie blijven de erythrocytenagglutinaties op bepaalde plaatsen in de veneuze bloedbaan gestationeerd.

Vele auteurs zijn het er over eens dat dit proces aanleiding tot verdere trombosevorming zou kunnen zijn (Thorsen e a 1950, Knisely e a 1960, 1961, Gelin 1957, 1961, Pories e a 1962, Replogle 1969).



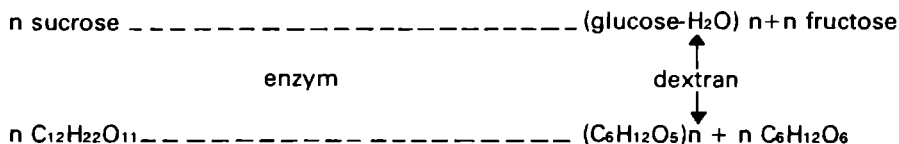
## Dextran 40.

### Eigenschappen van dextran.

Dextran is een natuurlijk product, dat door verschillende bacteriën geproduceerd wordt. Dextran is als stof al ruim honderd jaar bekend. Pas sinds 30 jaar wordt het systematisch klinisch gebruikt. Gronwall en Ingelman (1944) waren waarschijnlijk de eersten, die op de mogelijkheid van klinische toepassing hebben gewezen.

### Farmacologie van dextran.

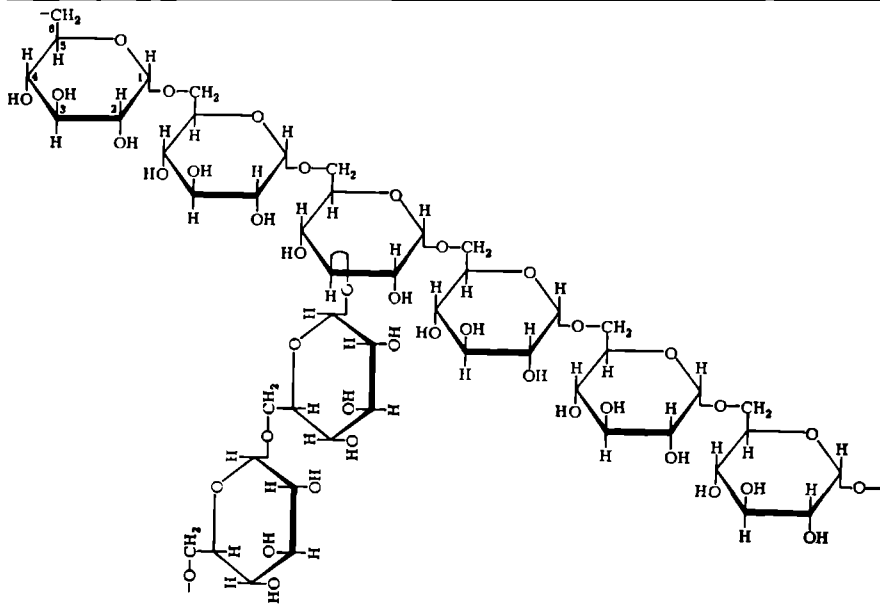
Dextran is een polysaccharide gevormd uit sucrose door het enzym dextran-sucrase. Dit chemisch proces verloopt volgens de formule:



Het polysaccharide dextran is opgebouwd uit links draaiende glucose-moleculen. De hoofdketen van dextran wordt hoofdzakelijk gevormd door 1-6 glycosidebindingen, hoewel 1-3, 1-4 bindingen eveneens voorkomen in de zijketens. Het hangt van de bacteriestam af, welke verhoudingen tussen de 1-6, 1-3 en 1-4 glycosidebindingen zullen ontstaan. Voor klinisch gebruik is het gunstig wanneer zich aan het dextranmolecuul weinig zijketens bevinden. Een dergelijk dextranmolecuul heeft een zeer geringe bijwerking. De dextranmoleculen met weinig zijketens worden gemaakt door de bacteriën *Leuconostoc mesenteroides*, stam B-512. 90% van de dextranmoleculen van deze bacteriestam hebben 1-6 bindingen.

De in de natuur voorkomende dextran-soorten hebben een zeer hoog moleculair gewicht (meer dan een miljoen). Om dextranmoleculen voor klinisch gebruik geschikt te maken is het noodzakelijk het moleculair gewicht van natuurlijk dextran tot de vereiste waarde terug te brengen.

Tegenwoordig worden in de meeste Europese landen en in Amerika twee ver-



Dextran formule.

schillende soorten dextran klinisch gebruikt. Het zijn dextran 40 met een gemiddeld moleculair gewicht van 40.000 (Rheomacrodex<sup>®</sup> en Isodex<sup>®</sup>) en dextran 70 met een gemiddeld moleculair gewicht van 70.000 (Macrodex<sup>®</sup>). In Engeland gebruikt men nog dextran 110 met een gemiddeld moleculair gewicht van 110.000 (English Dextran) (Gruber 1969).

Voor experimentele doeleinden worden dextranpreparaten met een nog hoger gemiddeld moleculair gewicht gemaakt.

Door de fractionering van natuurlijke dextranmoleculen worden nooit moleculen van dezelfde grootte verkregen. Daarom wordt altijd het gemiddeld moleculair gewicht van een dergelijk preparaat aangegeven; het is echter niet mogelijk de eigenschappen van een dextranoplossing vast te stellen door alleen uit te gaan van het gemiddeld moleculair gewicht.

De chemische en biologische eigenschappen van alle dextranpreparaten worden bepaald door:

- a) gemiddeld moleculair gewicht;
- b) spreiding van moleculair gewicht;
- c) moleculaire structuur;
- d) concentratie van de oplossing.

Zonder deze gegevens is iedere kritische evaluatie van een onderzoek naar een dextranwerking onmogelijk.

### Plasma volume expansie effect van dextran.

Dextran werd oorspronkelijk als een 'plasma volume expander' geïntroduceerd. Dit effect berust op de volgende eigenschappen:



- a) colloid-osmotische druk;
- b) colloid-osmotisch effect;
- c) water-bindende capaciteit.

De colloid-osmotische druk van een 10% oplossing van dextran 40 is 2.300 mmH<sub>2</sub>O en de colloid-osmotische druk van een 6% dextran 70 oplossing bedraagt 800 mmH<sub>2</sub>O. Dit houdt in, dat de colloid-osmotische druk van de beide meest gebruikte dextranoplossingen veel hoger is dan de colloid-osmotische druk van plasma (350 mmH<sub>2</sub>O).

Uit veel experimenteel onderzoek is gebleken, dat de toename van het 'plasma volume' na een dextraninfuus veel groter is dan de hoeveelheid die per infuus toegediend wordt. Men heeft vastgesteld dat 1 gr. dextran 20-25 ml. water vasthoudt. Na toediening van een dextraninfuus wordt het water van de extravasculaire ruimte naar de bloedbaan getrokken tot een colloid-osmotisch evenwicht wordt bereikt (Takaori e.a. 1966, Hint 1968, Vickers e.a. 1969, Bydgerman 1969 en 1970).

### **Haemodynamisch effect van dextran.**

Het haemodynamische effect van dextran werd in de laatste jaren zeer intensief bestudeerd. Aan de hand van experimentele onderzoeken bij proefdieren en de metingen die bij mensen werden verricht, kwam vast te staan, dat dextran een sterk 'flow improvement' effect heeft. De sterkste werking in deze richting werd bij dextran 40 waargenomen (Fowler 1962, Matheson 1968). Het 'flow improvement' effect van dextran 40 is aan twee factoren toe te schrijven:

- a) anti-aggregatie-effect;
- b) haemodilutie-effect.

Volgens Hint (1968) wordt de aggregatievorming van de erythrocyten veroorzaakt door plasma-proteïnen. Doordat plasma door dextran verdund wordt, worden de erythrocytenaggregaties weer opgeheven.

Verder veroorzaakt dextran 40 een sterke haemodilutie. Ten gevolge hiervan daalt de haematocriet (Takaori e.a 1966, Heath e.a 1969). De perifere capillairen worden passief gedilateerd (Gruber 1969) en de perifere resistentie neemt af (Kilman e.a. 1967). De snelheid van de bloedstroom neemt toe (Hint 1968). Er werd reeds gezegd, dat de bloedviscositeit o.a. afhankelijk is van de suspensie stabiliteit en van de haematocriet. Dextran 40 houdt de suspensiestabiliteit van het bloed in stand (anti-aggregatie effect) en veroorzaakt daling van de haematocriet (haemodilutie-effect). Als gevolg hiervan stijgt de snelheid van de bloedstroom. Rheologisch gezien, stijgt de 'shear rate' bij een constante 'shear stress'. De viscositeit van het bloed daalt (Gelin 1961, Gelin e.a. 1961, Heeres 1963, Christophersen e.a. 1966, Collins e.a. 1973).

### **'Sludge' en 'anti-sludge' effect.**

Grönwall en Ingelman (1944) hebben in hun onderzoeken aangetoond, dat het niet gehydrolyseerd natuurlijk dextran, bij parenterale toediening, de dood veroorzaakt bij proefdieren. Zij vonden in het bloed van de proefdieren een uitgebreide aggregatievorming van de bloedcellen, die tot de vorming van capillaire trombi en embolie had geleid. In de controlegroep van proefdieren die een gehydrolyseerd dextran met een veel lager moleculair gewicht toegediend

kregen, werd dit effect in mindere mate geobserveerd. Na toediening van dit dextran trad de dood bij geen enkel proefdier op.

In 1950 publiceerden Thorsen en Hint de resultaten van hun onderzoek naar de suspensiestabiliteit van het bloed na toediening van diverse colloïd-oplossingen. De auteurs hebben voor dextran een zgn. 'critical molecular weight' vastgesteld van 59 000. De dextranoplossingen met een hoger molecuulair gewicht veroorzaken erythrocytenaggregatie-vorming, dextranoplossingen met een lager molecuulair gewicht dan 59 000 vertonen een anti-aggregatie effect. De beste 'anti-sludge' werking werd waargenomen na toediening van dextranfractie met een gemiddeld molecuulair gewicht van 40 000.

Laag molecuulair dextran heeft niet alleen een 'anti-sludge' werking, maar kan ook bestaande erythrocytenaggregaties opheffen (Shoemaker 1963, Suzuki e a 1965).

Een soortgelijk onderzoek verrichtten Engeset en medewerkers in 1966. Engeset vergeleek de werking van dextran 10, 40, 80, 150 en 500. Ook hier werd in toenemende mate het erythrocytenaggregatie-proces na toediening van dextran 80, 150 en 500 geobserveerd. Dextran 10 toonde een gering antiaggregatie-effect. Alleen bij dextran 40 werd een zeer sterke anti-aggregatiewerking waargenomen. Ook Engeset bevestigde de observatie van Shoemaker en Suzuki dat dextran 40 een bestaande erythrocytenaggregatie weer kan opheffen.

Rothman en medewerkers (1957) vestigden de aandacht op het gedrag van dextranmoleculen in de bloedbaan. Bij dit onderzoek werd dextranfractie met een gemiddeld molecuulair gewicht van 90 600 gebruikt. Om dextran in de bloedbaan te kunnen volgen werden de dextranmoleculen met radioactief  $C_{14}$  gelabeld. Uit dit onderzoek is gebleken, dat elke cel in de bloedbaan na toediening van 1000 ml dextran 90 oplossing bedekt wordt door  $2,4$  tot  $15,0 \times 10^3$  dextranmoleculen. Op grond van deze gegevens werd in 1964 door Bloom en medewerkers ook met  $C_{14}$  gelabeld dextran aangetoond, dat de dextranmoleculen niet alleen de bloedcellen maar ook de vaatwand bedekken. De proeven werden bij honden verricht. Als standaard-trauma werd een intumectomie 2,0 - 3,0 mm in de arteria femoralis genomen. Na toediening van  $C_{14}$ -dextraninfuus 10 mgr/kg lichaamsgewicht, werd de adherentie van de dextranmoleculen aan de vaatwand vooral op de plaats van de intumectomie gevonden. Er werd vastgesteld dat  $1,8 \times 10^{14}$  dextranmoleculen  $1 \text{ cm}^2$  van de intima bedekken. Dextranmoleculen bleven op de intima aanwezig en kwamen niet tussen de lagen van de vaatwand.

### **Dextran en haemostase**

Voor de klinische toepassing is het belangrijk te weten, wat voor invloed dextran op het stollingsmechanisme kan uitoefenen. De berichten uit de literatuur zijn tegenstrijdig. De verschillen zijn ten dele te verklaren door het feit, dat door de onderzoekers verschillende dextranpreparaten geëvalueerd werden.

De eerste uitgebreide studie, die aan dit probleem was gewijd, werd in 1957 door Jacobaeus verricht. Jacobaeus werkte met dextran 70 en alle proeven werden 'in vitro' verricht. Zijn conclusie luidde:

- a) 'antithrombin III activity' stijgt,
- b) omzetting van proaccelerine (in accelerine) daalt,
- c) protrombine-consumptie wordt vertraagd of helemaal stopgezet,
- d) activiteit van de bloedplaatjes wordt minder.

Al deze veranderingen nemen toe naarmate het moleculair gewicht van dextran toeneemt

Jacobaeus concludeerde verder dat de protrombine-consumptie-daling relatief is. De protrombine-consumptie daalt absoluut met 20 a 30% na toediening van 1500 tot 2000 ml dextran 70. Volgens Jacobaeus zou een dergelijke daling nauwelijks een verhoogde bloedingsneiging kunnen veroorzaken.

In 1958 hebben Langdell en medewerkers aan 257 gezonde militairen 1000 ml dextran 70 per infuus toegediend. Bij iedereen werd voor en na de dextran-toediening de bloedingstijd bepaald (volgens Duke). De conclusie was dat na toediening van dextran 70 bij gezonde mensen wel een verlenging van de bloedingstijd optrad. Bij 8% van de betrokkenen werd een bloedingstijd van langer dan 30 minuten gevonden. De verlenging van de bloedingstijd werd pas na 3 uur en soms nog later waargenomen.

Deze bevindingen komen overeen met die van eerdere studies van Carbone e a (1954), Adelson e a (1955) en Howard e a (1956).

In 1961 werd voor het eerst dextran met een laag moleculair gewicht (gemiddeld moleculair gewicht van 40 000) geïntroduceerd. In hetzelfde jaar werd door Gelin en medewerkers de invloed van dit preparaat op de haemostase bestudeerd. Bij de onderzoeken die bij honden werden verricht, werden geen veranderingen in de bloedingstijd (volgens Ivy, Shapino, Melnick), het aantal trombocyten (volgens Bjorkman), de omzetting van proaccelerine (volgens Aas), de protrombine-consumptie (volgens Owren en Aas) en de stollingstijd (volgens Mayer) aangetroffen.

Op grond van hun experimentele studies trokken Bergentz en medewerkers in 1961 dezelfde conclusie. Door deze onderzoekers werd evenmin een verlenging van de bloedingstijd of van de stollingstijd, de verandering in het aantal trombocyten, de protrombine-consumptie en de spiegel van factor V en factor VII waargenomen.

In 1964 hebben Nilsson e a de diverse dextran-soorten, dextran 40, 60, 75 en 130 aan een onderzoek onderworpen. Zij gaven dextran 40 1 - 1,5 gr per kg lichaamsgewicht en deze hoeveelheden hadden geen invloed op het stollingsmechanisme bij de mens. Ook de IVY- en DUKE-bloedingstijd werden niet verlengd. Hier tegenover stond dat na toediening van dextran met een hoog moleculair gewicht (in dit geval dextran 130) wel veranderingen in het stollingsmechanisme werden geconstateerd. Het aantal trombocyten daalde met 25%. De bloedingstijd werd verlengd. De protrombineconsumptie nam in beperkte mate toe. Verder trad een daling van AHF (factor VIII), factor V en VII op (11 tot 30%). De fibrinogeenspiegel toonde ook een daling (van 0,32 gr/100 ml voor het dextraninfuus tot 0,26 gr/100 ml 3 uur na het dextraninfuus).

Dextran oefent ook een zeer belangrijke invloed uit op trombocyten. Weiss (1967) heeft in zijn studie 'in vivo' en 'in vitro' aangetoond, dat dextran een remmende invloed heeft op de aggregatievorming en de adhesiviteit van de trombocyten. Er werd hier geen verschil in de werking van dextran met een laag of hoog moleculair gewicht gevonden.

Cronberg e a (1966) rapporteerden dat de remmende invloed op de aggregatievorming en adhesiviteit van de trombocyten bij dextran 40 sterker was dan bij dextran 70.

### **Metabolisme en eliminatie van dextran.**

De eliminatie van dextranmoleculen via de nier zou afhangen van het moleculair gewicht Wallenius (1954) heeft na toediening van dextranpreparaten het moleculair gewicht van de dextranmoleculen, dat in de urine uitgescheiden werd, bepaald Uit zijn studies is gebleken, dat de eliminatie van de dextranmoleculen via de nier wordt gelimiteerd door het moleculair gewicht van dergelijke moleculen Bij gezonde mensen ligt deze grens bij het moleculaire gewicht, dat varieert tussen de 42 500 en 49 000

Op grond van deze resultaten zou men kunnen concluderen, dat de eliminatie via de nier van groot belang is bij dextran met een laag moleculair gewicht Bij dextranen met een hoger moleculair gewicht speelt de eliminatie van de dextranmoleculen via de nier een steeds minder belangrijke rol De grote dextranmoleculen worden niet door de nier uitgescheiden Deze moleculen worden in het lichaam afgebroken tot glucose door enzym-dextranase Zo wordt 70 tot 90 mgr dextran per kilo lichaamsgewicht per etmaal gemetaboliseerd Dit afbraakproces vindt plaats in de lever en in het reticulo-endotheliale systeem

Bij een intensieve toediening van dextran met een hoog moleculair gewicht treedt een cumulatie van de dextranmoleculen op (Data e a 1974)

Bestudering van met C<sub>14</sub> - gemerkte dextranmoleculen heeft uitgewezen, dat dextran ook via het maag-darm kanaal uitgescheiden kan worden Het betreft hier de kleine hoeveelheden in de gal, het maagsap en dunne-darmsecreet Via de darm kan ongeveer 1,5 tot 2% van de toegediende dextranmoleculen uitgescheiden worden (Aberg e a 1961)

Gezien het feit dat ongeveer 60% van alle dextran 40-moleculen onder de glomerulaire filtratiegrens ligt, wordt het grootste gedeelte van dextran met een laag moleculair gewicht via de nier geelimineerd Volgens de gegevens uit de literatuur wordt 60 tot 80% van de dextran 40-moleculen gedurende 24 uur via de nier uitgescheiden (Frawley e a 1955, Arturson e a 1964, Arturson en Wallenius 1964)

Door Gelin en medewerkers (1961) werd een toename van de urineproductie na een dextran 40-infuus beschreven De toenemende diuresis zou een gevolg zijn van de afnemende waterreabsorptie in de tubulus Men veronderstelde, dat dextranuitscheiding leidde tot colloid-osmotische diuresis

Matheson e a (1966) bevestigden langs experimentele weg de observaties van Gelin e a (1961) hoewel dit effect van dextran 40 niet duidelijk klinisch aangetoond kon worden

Zo concludeerden Matheson en medewerkers (1965, 1966) dat de colloid osmotische diuresis na dextran 40 toediening zeer gering en variabel is Dit effect zou eerder aan de tegelijkertijd toegediende kristalloïd en/of glucosemoleculen dan aan de dextranmoleculen toegeschreven moeten worden

In het algemeen neemt men aan dat bij gezonde normo volemische mensen een dextran 40-infuus een positief effect op de diuresis heeft Bij patiënten waar reeds dehydratie opgetreden was, vertoonde dextran 40 een andere werking Bij deze patiënten neemt de diuresis duidelijk af De concentratie van dextranmoleculen in de urine en het soortelijk gewicht van de urine (1 111 - 1 130) nemen sterk toe (Bergentz e a 1965)

In de laatste jaren werd in de literatuur een aantal patiënten beschreven, waarbij een acute nier-insufficiëntie optrad na dextran 40 toediening

Men heeft bepaalde veranderingen in de microscopische structuur van de

tubulus kunnen waarnemen, de zgn osmotische nephrose (Morgan e a 1966, 1967, Hunt e a 1967)

Men heeft getracht een pathologisch anatomisch beeld van de zgn osmotische nephrose vast te stellen. Zo verrichtten Maunsbach en medewerkers (1962) een serie onderzoeken van de niertubulus na toediening van grote hoeveelheden dextran 40 bij Sprague-Dawley ratten. Behalve vacuolisatie van de epitheelcellen werden geen andere veranderingen waargenomen.

Matheson (1968) kwam tot dezelfde conclusie na toediening van 2 tot 3 gr dextran 40 per kilo lichaamsgewicht gedurende 10 dagen. Ook hij vond alleen de vacuolisatie van de epitheelcellen zonder verdere pathologische veranderingen. De functie van de tubulus was niet gestoord. Matheson wees er op dat al deze veranderingen ook na intensief gebruik van glucose, mannitol en andere infuusstoffen kunnen optreden.

### **Antigene werking van dextran**

Dextran, als hoog moleculaire stof, gedraagt zich in het lichaam als een antigeen. Het lichaam wordt door dextran geprikkeld tot productie van antistoffen (anti-dextran). Het aantal allergische reacties na dextran-toediening is klein, maar toch komen we in de literatuur van de afgelopen 20 jaar regelmatig artikelen tegen, waarin een allergische of anafylactische reactie in verband met dextrangebruik werd beschreven (Henley e a 1958, Getzen e a 1963, Shephard e a 1964, Bailey e a 1967, Brisman e a 1968).

De eerste experimentele studies op dit gebied werden door Kabat e a (1953 en 1958) en Maurer (1953) verricht. Door deze studies werden de antigenische eigenschappen van dextran bevestigd. De auteurs ontdekten dat in de antigenische werking van dextran zijn structuur een belangrijke rol speelt.

Dextranmoleculen, hoofdzakelijk gevormd door 1-6 glycosidebindingen, hebben een minder antigenische werking dan die met veel zijketens (1-3 en 1-4 glycosidebindingen).

Verder is uit dit onderzoek gebleken, dat natuurlijk dextran een veel sterkere antigenische werking vertoont, dan de dextranpreparaten met kleinere moleculen, die voor klinisch gebruik gehydrolyseerd werden. Het verband tussen de grootte van de dextranmolecuul en de antigenische werking werd nog verder bestudeerd. Men heeft ontdekt, dat de antigenische werking van dextran met een gemiddeld moleculair gewicht van 51.300 of lager sterk afneemt. Deze observaties komen overeen met de klinische gegevens over de allergische of anafylactische reactie na toediening van dextran. Al deze gegevens hebben betrekking op dextran 70 of dextran 75. Deze reactie trad ook op bij mensen, die geen allergie in de voorgeschiedenis hadden en nog nooit eerder een dextraninfuus gehad hadden. Hiervoor gaven Kabat e a (1953) de volgende verklaring:

- a) alle commerciële suikermonters bevatten natuurlijk dextran,
- b) een kleine hoeveelheid dextran wordt in de menselijke darm door de darmbacteriën geproduceerd,
- c) de dextranmolecuul kan ook met andere anti-stoffen reageren, de zgn 'cross reaction' (anti-stoffen van de polysacchariden type II, XII en XX van pneumococcus pneumoniae met dit effect zijn bekend).

Men kan het volgende concluderen: praktisch iedereen komt met natuurlijk dextran in aanraking en kan gesensibiliseerd worden, de antigenische werking van dextran hangt af van de moleculaire structuur en het moleculair gewicht, de

mogelijkheid van 'cross reaction' verhoogt het risico van het gebruik van dextran met een hoger moleculair gewicht; dextran met een laag moleculair gewicht bevindt zich ver onder de bovengenoemde 'antigene grens' en op die gronden kan het praktisch geen allergische reacties veroorzaken

## **Literatuuroverzicht over de experimentele en klinische toepassing van dextran.**

### **Experimenteel onderzoek naar het antitrombogene effect van dextran.**

Moncrief e a (1963) hebben experimenteel onderzoek naar de antitrombogene werking van dextran bij honden verricht. Door de plaatsing van elektroden op de intacte wand van vena jugularis of vena femoralis werd trombose van de vena veroorzaakt. Het ontstaan van de trombose werd na toediening van dextran 75 en na toediening van fysiologisch zout geëvalueerd. Er werd echter geen verschil in de trombosefrequentie in beide groepen waargenomen.

Hiermede in tegenstelling zijn de resultaten van de experimentele studies van Just-Viera e a (1963). Dit onderzoek werd ook op honden verricht. De vena cava inferior werd afgebonden en via de vena femoralis werd een polyethyleen catheter in de vena cava opgevoerd. Onder deze omstandigheden ontstond trombose van de afgesloten vena cava inferior. Na toediening van dextran 75 aan de ene groep en fysiologisch zout aan de controlegroep van proefdieren, vertoonde dextran 75 in deze proefopstelling een statistisch significant antitrombogene effect.

In 1964 publiceerden Ernst e a de resultaten van hun onderzoek, dat met dextran 40 werd verricht. De trombose werd in deze proeven weer met behulp van twee elektroden geïnduceerd. Uit deze proeven is gebleken, dat ook dextran 40 een statistisch significante antitrombogene werking heeft.

Antitrombogene effect van dextran 40 (Rheomacrodex<sup>®</sup>) werd ook door Winfrey e a (1964) waargenomen. Bij een reeks honden werd een intimestomie in de arteria femoralis als standaardtrauma genomen. Ook hier werd een statistisch significante protectie van dextran 40 aangetoond.

In 1964 verscheen een nieuwe studie van Just-Viera e a waarin onder experimentele omstandigheden het antitrombogene effect van dextran 35 en dextran 75 werd vergeleken. In deze proefopstelling vertoonde dextran 35 geen antitrombogene werking. Na toediening van dextran 75 werd wel een sterk profylactisch effect waargenomen.

Gurewich e a (1965) induceerden hypercoagulabiliteit van het bloed bij witte konijnen na intraveneuze toediening van kaoline, menselijk serum en E. coli 0111 B4 endotoxine. De ontwikkeling van de trombose werd gevolgd in de geïsoleerde vena jugularis externa. Dextran 75 vertoonde in deze proeven geen antitrombogene effect.

In 1968 hebben Johnsson e a dextran 40 en dextran 70 opnieuw aan een onderzoek onderworpen. Alle proeven werden op schapen verricht. De veneuze trombose werd door een elektrisch trauma geïnduceerd. Bij beide dextranpreparaten werd een duidelijk antitrombogene effect waargenomen.

De gegevens uit de bovengenoemde studies zijn tegenstrijdig. Op grond van deze resultaten zou men de antitrombotische werking van dextran als dubieus moeten beschouwen. Maar de ongunstige resultaten van het experimentele onderzoek komen niet overeen met de vele positieve resultaten, die uit diverse klinische studies bekend zijn. Dextran verbetert voornamelijk de perifere circulatie en de veneuze terugvloed. Dit is bij experimentele proefopstelling echter niet mogelijk. Door het afbinden van een vat, of door het elektrisch wekken van trombose of hypercoagulabiliteit van het bloed, worden zodanige omstandigheden gecreëerd dat dextran hierop geen invloed kan uitoefenen.

### **Klinische toepassing van dextran**

De eerste klinische studie, die aan de trombose-profylactische eigenschappen van dextran werd gewijd, werd door Koekenberg (1962) gepubliceerd. Koekenberg werkte met dextran 70 (Macrodex<sup>®</sup>) en zijn onderzoek omvatte 227 patiënten. Er werden twee reeksen patiënten samengesteld, bij de ene reeks werd getransfundeerd met bloed, bij de andere met dextran 70. De hoeveelheden bloed, die bij operatie verloren waren gegaan, werden door wegen en meten bepaald en dezelfde hoeveelheid, hetzij transfusiebloed reeks een, hetzij dextran 70 reeks twee, werd aan de patiënten teruggegeven. Peroperatief bloedverlies dat onder de 100 ml lag werd niet vervangen. Dit systeem werd ook postoperatief gehandhaafd. De diagnose postoperatieve veneuze trombose werd klinisch gesteld en bedroeg in de met bloed behandelde groep 20,9% en in de dextran-groep 4,2%. Koekenberg heeft echter geen complicaties na de toediening van dextran 70 kunnen waarnemen.

Ook Stadil (1967) rapporteerde de resultaten van zijn onderzoek naar profylactische eigenschappen van dextran 70. Hij diende via een snel lopend intraveneus infuus (binnen 30 a 40 minuten) 500 ml Macrodex<sup>®</sup> toe voor het begin van de operatie. Dit infuus, maar dan minder snel lopend, werd nog op dezelfde dag postoperatief herhaald. Dezelfde hoeveelheid volgde nog eens 24 uur na de operatie. In de met dextran 70 behandelde groep van 124 patiënten werden twee gevallen van postoperatieve trombose waargenomen. In de controlegroep van 113 patiënten werd bij 9 patiënten een diepe veneuze trombose aangetroffen. De diagnose werd gesteld op klinische gronden. Stadil noemde deze getallen te klein om er statistische conclusies uit te kunnen trekken.

Ahlberg e a (1967) constateerden een postoperatieve diepe veneuze trombose in 5 gevallen na toediening van dextran 70 in een reeks van 39 patiënten met een collumfractuur of pertrochantere femurfractuur. In de controle groep van 45 patiënten werd in 16 gevallen diepe veneuze trombose geconstateerd. Bij dit onderzoek werd tijdens de operatie en op de tweede en vijfde postoperatieve dag telkens 500 ml dextran 70 (Macrodex<sup>®</sup>) toegediend. De diagnose diepe veneuze trombose werd met behulp van een flebografisch onderzoek gesteld. Gunstige resultaten met dextran-profylaxe rapporteerden ook Wichman e a (1968). Voor dit onderzoek werden alleen patiënten met grote fracturen geselecteerd. Negenendertig patiënten werden met een 500 ml dextraninfuus preoperatief, peroperatief en postoperatief behandeld. De controle-groep omvatte 57 patiënten. In de dextran-groep werden geen, in de controle-groep 11 gevallen van trombo-embolische complicaties waargenomen. In dit artikel ontbreken echter enkele belangrijke gegevens (o a het toegediende dextranpreparaat, tech-

niek van de trombose-diagnostiek) en daarom is de waarde van het onderzoek betrekkelijk.

Hartshorn e.a. (1969) hebben de profylactische werking van dextran 75 in een 'double-blind study' geëvalueerd. Dextran 75 werd tijdens de operatie en op de derde en zesde postoperatieve dag toegediend. De patiënten van de controle-groep werden op dezelfde wijze behandeld met een 5% dextrose-oplossing. De dextran-groep omvatte 99 patiënten, de controle-groep 104. In beide groepen deden zich evenveel trombo-embolische complicaties voor. De auteurs concludeerden, dat dextran 75 niet effectief is in het systeem van de postoperatieve veneuze trombose profylaxe.

Tot dezelfde conclusie kwamen Brisman e.a. (1971). Aan de hand van een 'double-blind trial' werd aangetoond, dat dextran 75 geen protectie biedt tegen postoperatieve trombo-embolische complicaties. Dextran 75 werd peroperatief en dagelijks postoperatief toegediend tot de patiënt gemobiliseerd kon worden. Na deze behandeling werd in 9,0% van de gevallen de diagnose longembolie en in 3,4% van de gevallen de diagnose diepe veneuze trombose gesteld. In de controle-groep, die 5% dextrose-oplossing kreeg toegediend werd bij 6,7% van de gevallen een longembolie en in 10,0% van de gevallen beentrombose waargenomen. De diagnose diepe veneuze trombose werd klinisch gesteld. De auteurs concludeerden, dat dextran 75 niet als postoperatief trombose profylacticum aanbevolen kan worden.

In 1971 publiceerden Bronge e.a. de resultaten van een vergelijkende studie van dextran 70 en dicumarol. In dit onderzoek werden 135 patiënten met collum femoris fractuur geëvalueerd. Dextran 70 werd op de dag van de operatie en daarna op de tweede, de vierde en de zesde dag postoperatief toegediend. Met de dicumarol-profylaxe werd ook op de dag van de operatie gestart. De diagnose diepe veneuze trombose werd door middel van phlebografie gesteld. In de dextran-groep bedroeg de frequentie van de trombo-embolische complicaties 35,0% en in de dicumarol-groep 34,6%. De auteurs concludeerden dat dextran 70 in de postoperatieve trombose-profylaxe even effectief is als dicumarol. De patiënt van de dextran-groep loopt geen risico van peroperatieve of postoperatieve bloedingen.

Een interessante studie publiceerden Evarts e.a. (1970 en 1971). Voor dit onderzoek werden 106 orthopedische patiënten geselecteerd, die een heupoperatie zouden ondergaan. De patiënten werden in drie groepen verdeeld. Aan de eerste en tweede groep werd dextran 40 (Rheomacrodex<sup>®</sup>) in een dosering van 500 ml. of 1000 ml. peroperatief en dagelijks postoperatief tot op de tiende dag toegediend. De controle-groep werd met 5% dextrose-oplossing behandeld. In de eerste groep, die dagelijks 500 ml. Rheomacrodex<sup>®</sup> kreeg toegediend, werd in 26,3% van de gevallen een postoperatieve diepe veneuze trombose ontdekt. In de tweede groep, die dagelijks 1000 ml. Rheomacrodex<sup>®</sup> kreeg toegediend bedroeg de frequentie van de postoperatieve trombose 6,5%. In de controle-groep werd in 53,5% van de gevallen de diagnose postoperatieve trombose gesteld. Bij elke patiënt die in dit onderzoek was opgenomen, werd preoperatief en postoperatief een phlebografisch onderzoek verricht. Ondanks het feit dat het verschil tussen de tweede groep (Rheomacrodex<sup>®</sup> 1000 ml./24 uur) en de controlegroep statistisch zeer significant is, moet dit onderzoek met een zekere terughoudendheid beoordeeld worden, omdat de aantallen te klein zijn.

Een soortgelijke studie publiceerden Langsjoen e.a. ook in 1971. In dit onderzoek werden 73 orthopedische patiënten opgenomen, die een heupplastiek moesten



ondergaan De eerste groep (36 patiënten) werd met 5% dextrose-oplossing behandeld en de tweede groep (37 patiënten) met dextran 40 (Rheomacrodex<sup>®</sup>) met een dosering van 2 liter binnen 52 uur na operatie De postoperatieve trombose werd klinisch gediagnostiseerd en bedroeg in de dextran 40-groep 0,0% en in de dextrose-groep 19,5% Ook in dit onderzoek werkte men met een klein aantal patiënten en daarom moeten ook deze resultaten met een zekere voorzichtigheid beoordeeld worden

Bonnar e a (1972) onderzochten in hun studie 260 patiënten na een abdominale of vaginale hysterectomie Aan 120 patiënten werd tijdens de operatie dextran 70 toegediend De controle-groep van 140 patiënten werd met Hartmann-oplossing behandeld Alle patiënten werden postoperatief met een <sup>125</sup>J-fibrinogeen-test en phlebografie gecontroleerd In de dextran 70-groep werd trombose waargenomen bij 0,8% van de gevallen en in de controle-groep bij 10,7% van de gevallen

Darke (1972) constateerde aan de hand van de resultaten van zijn 'controlled clinical trial' bij patiënten na een heupoperatie met dextran 70, dat dextran 70 niet in staat is een voldoende protectie tegen de postoperatieve diepe veneuze trombose te geven Hij vond in de dextran 70-groep meer postoperatieve trombo-embolische complicaties dan in de controle-groep die met 5% dextrose-oplossing behandeld werd Hij diende 500 ml dextran 70 tijdens de operatie toe en op de eerste en derde postoperatieve dag Alle patiënten werden postoperatief phlebografisch gecontroleerd

Een statistisch goed opgezet en op grote aantallen gebaseerd onderzoek naar de profylactische eigenschappen van dextran 40 (Rheomacrodex<sup>®</sup>) en dextran 70 (Macrodex<sup>®</sup>) werd gepubliceerd door Jansen (1972) Dit onderzoek omvatte 901 patiënten In de dextran 40-groep werd een frequentie van postoperatieve trombo-embolische complicaties bereikt van 4,4% in de dextran 70-groep van 5,9% en in de controle-groep van 10,0%

Het profylactische effect van de beide dextranpreparaten was statistisch significant De diagnose van de postoperatieve diepe veneuze trombose in dit onderzoek werd gesteld op grond van klinisch en phlebografisch onderzoek

Uit dit korte literatuuroverzicht blijkt, dat ook de resultaten van het klinisch onderzoek naar de profylactische eigenschappen van dextran uiteen lopen De verschillen zijn ten dele te verklaren door het feit, dat door de verschillende auteurs diverse dextranpreparaten op zeer verschillende wijze werden toegepast Verder is gebleken, dat de voorkeur van de meerderheid van de onderzoekers uitgaat naar dextran 70 De meeste van bovengenoemde onderzoeken werden statistisch niet voorbereid en daardoor leverde de beoordeling en/of vergelijking van het patiëntenmateriaal grote problemen op De getallen zijn vaak te klein om een definitieve conclusie te kunnen trekken Tenslotte speelt de methode, waarop de diagnose diepe veneuze trombose gesteld werd een belangrijke rol



## De diagnostiek van de postoperatieve diepe veneuze trombose.

### **Beschouwing van het probleem.**

De diagnostiek van de diepe veneuze trombose is nog steeds niet zonder problemen. Het bepalen van het tijdstip van het begin en de localisatie van een trombotisch proces is uiterst moeilijk. Ook het natuurlijke verloop van het trombotisch proces onttrekt zich grotendeels aan onze waarnemingen. Door het in gebruik nemen van enkele nieuwe trombose-diagnostiek-methoden is waarschijnlijk gemaakt, dat 2/3 van de gevallen van de postoperatieve diepe veneuze trombose geen klinische verschijnselen vertoont. Slechts bij 1/3 van alle patiënten ontwikkelt zich een duidelijk klinisch beeld (Lambie 1970). Het trombotisch proces wordt soms pas manifest door het optreden van een longembolie (Schmidt 1953). Dit betekent, dat de diagnostiek alleen gebaseerd op klinische gronden niet de juiste frequentie van de postoperatieve trombose kan aangeven. Het klinisch onderzoek kan wel als uitgangspunt dienen voor nader gericht onderzoek (Schmidt 1954, Browse 1974).

### **Flebografie**

Een veel gebruikte methode van onderzoek voor het diepe veneuze systeem van de onderste extremiteit is de flebografie. Dit onderzoek wordt door veel auteurs als het meest betrouwbare voor de diagnose diepe veneuze trombose beschouwd (de Reus 1973, van Vroonhoven 1974).

Toch is de flebografie als onderzoeksmethode, die dagelijks herhaald zou moeten worden, niet bruikbaar. De intraveneuze catheter kan tot tromboflebitis aanleiding geven en maakt goede mobilisatie van de patient moeilijk. Het röntgencontrast is hypertoonisch en kan eveneens irritatie van de vaatwand veroorzaken. Uit het voorgaande volgt, dat de flebografie geschikt is voor een eenmalig onderzoek bij patienten met algemene of locale symptomen van diepe veneuze trombose, maar niet geschikt is als screeningsmethode, die dagelijks bij een aantal patienten verricht zou kunnen worden. Gezien het feit, dat een aantal trombi door het proces van trombolysen binnen enkele dagen weer opgelost kan worden, kan men door een eenmalig verricht onderzoek het beginstadium van de trombose-ontwikkeling missen en vals-negatieve uitslagen krijgen (Hume e a 1970).

Ook de techniek en de interpretatie van het onderzoek blijkt specifieke moeilijk-

heden te hebben. De in de literatuur aanbevolen technieken van de ascenderende flebografie zijn niet uniform. Men is het niet eens over de optimale hoek van de onderzoektafel ten opzichte van de horizontale vlakke om de stratificatie van het contrast middel te voorkomen, het wel of niet gebruik maken van een stuwband en het wel of niet toepassen van de Valsalva-manoeuvre tijdens het onderzoek (Rabinov e a 1972, Thomas 1972). In sommige gevallen is nog een aanvullend flebografisch onderzoek via de vena femoralis of een intraosseaal flebografisch onderzoek noodzakelijk.

Tenslotte levert ook de beoordeling van een flebogram problemen op. Door verschillende auteurs worden diverse criteria gehanteerd. In het algemeen onderscheidt men bij de beoordeling van een flebogram directe en indirecte symptomen van de trombose. Directe tekenen, dat op een trombotisch proces wijst is een constant contrastvulling-defect dat op minstens twee achtereenvolgende opnamen wordt gezien. Indirecte tekenen van de diepe veneuze trombose betekent dat de trombose niet visueel aantoonbaar is en dat de diagnose op een aantal symptomen die op een afsluiting kunnen wijzen, wordt gesteld. In dat geval kan men versnelde doorstroming via de oppervlakkige venae waarnemen. De collaterale venae zijn wijd open en naarmate het proces langer bestaat neemt het aantal collateralen toe. Deze symptomen doen zich voor in het geval, dat een deel van het diepe veneuze systeem door een trombotisch proces helemaal afgesloten wordt (Borgstrom e a 1965, Jansen 1972).

Het oordeel over de flebografie kan kort worden samengevat. De flebografie is als een screeningsmethode voor de detectie van de postoperatieve trombose niet bruikbaar. De techniek en de interpretatie van een flebografisch onderzoek leveren nog steeds problemen op. De beoordeling is vaak gebaseerd op ervaring en is individueel. Een flebografisch onderzoek dat in een kliniek alleen incidenteel verricht wordt heeft een betrekkelijke waarde.

### **Scintigrafie**

Een recent ontwikkelde methode voor trombose-diagnostiek is de scintigrafie met  $^{125}\text{J}$ -gemerkt fibrinogeen (Atkins e a 1965, Flance e a 1968, Kakkar e a 1969, Kakkar e a 1970). Bij trombusvorming wordt fibrinogeen omgezet in fibrine en het radioactieve jodium zal in de trombus worden opgenomen. Op de plaats van de trombus kan men dan een verhoogde concentratie van het Jodium  $^{125}$  waarnemen. Een deel van ingespoten radioactief Jodium  $^{125}$  komt in de bloedbaan vrij en zou door de schildklier worden opgenomen. Om ophoping van het radioactieve Jodium  $^{125}$  in de schildklier te voorkomen, moet nog voor het inspuiten van radioactief Jodium  $^{125}$  een niet-radioactief Jodium voor de verzadiging van de schildklier aan de patient worden toegediend.

De eerste metingen na het inspuiten van het  $^{125}\text{J}$  gemerkte fibrinogeen kunnen pas na 24 uur verricht worden. Gezien het feit, dat  $^{125}\text{J}$ -gemerkt fibrinogeen alleen in een zich vormende trombus wordt opgenomen, kan met deze methode een bestaande of een oude trombus niet worden aangetoond.

Een belangrijk probleem is ook het tijdstip van de toediening. Sommige auteurs dienen het  $^{125}\text{J}$  gemerkte fibrinogeen 24 uur voor de operatie toe (Kakkar 1972, van Vroonhoven 1974). Anderen doen het direct na de operatie (Gordon Smith e a 1972).

Het voordeel van de eerste methode is, dat het  $^{125}\text{J}$ -gemerkt fibrinogeen op het

moment van het ontstaan van de meeste trombotische processen in de bloedbaan aanwezig is. Het nadeel hiervan is, dat in geval van een groot bloedverlies tijdens de operatie ook het gemerkte <sup>125</sup>J-fibrinogeen grotendeels de bloedbaan uitgaat. Het postoperatieve volgen van de patient is dan niet meer mogelijk. Er is verder nog een reeks van problemen aan de <sup>125</sup>J-fibrinogeen test verbonden. Deze test kan niet worden toegepast bij patienten, die een operatie aan de onderste extremiteiten moeten ondergaan. Hier wordt vooral gedacht aan de groep van traumatologische en orthopedische patienten, die in aanmerking komen voor een osteosynthese. De haematoomvorming ter plaatse van de fractuur of de operatiewond veroorzaakt vals-positieve uitslagen (van Vroonhoven 1974). Hierbij komt nog een grote groep patienten met andere aandoeningen aan de onderste extremiteiten (ontstekingsinfiltraat, oppervlakkige trombo-phlebitis, ulcus cruris, wonden en haematomen van traumatische oorsprong, acute arthritis en lymphoedema) bij wie de <sup>125</sup>J-fibrinogeen test eveneens vals-positieve uitslagen geeft (Browse 1972).

Verder is bekend, dat de betrouwbaarheid van deze methode in het bovenbeen daalt. Met deze techniek is het ook onmogelijk de trombose van de bekkenvenae te diagnostiseren (Browse 1972, Kakkar 1972, Pollak e a 1974, van Vroonhoven 1974).

Het gevaar van besmetting met hepatitis virus bij de <sup>125</sup>J-fibrinogeen test blijft echter aanwezig. Volgens Kakkar (1972) en Browse (1972) kan dit gevaar door een aantal voorzorgsmaatregelen tot een minimum beperkt worden. Om dit risico te vermijden, adviseerden Pollak e a (1974) gebruik te maken van het eigen fibrinogeen van de patient.

**Stralingsgevaar voor de patient is er niet.** Over het stralingsgevaar voor medisch, paramedisch en overig ziekenhuis personeel, in het geval dat deze techniek massaal ingevoerd zou worden, is in de literatuur nog niets bekend. Op theoretische gronden zou men kunnen verwachten, dat de <sup>125</sup>J-fibrinogeen test de meest exacte methode voor de trombose-diagnostiek zou zijn. De postoperatieve trombose-frequentie, met radioactief <sup>125</sup>J-fibrinogeen aangetoond, varieert in de zgn. 'high risk group' tussen 30% en 40% (Flanc e a 1968, Lambie e a 1970, Kakkar e a 1970 en 1972, Browse 1972, Gallus e a 1973). Deze hoge frequentie van postoperatieve trombose met <sup>125</sup>J-fibrinogeen aangetoond, correspondeert volgens Browse (1972) in 80% van de gevallen met positieve flebografische bevindingen en volgens Kakkar (1972) zelfs in 92% van de gevallen.

De meeste van de door <sup>125</sup>J-fibrinogeen test aangetoonde trombi worden nooit klinisch manifest en verdwijnen geheel. Browse (1972) noemde een dergelijke trombus de '<sup>125</sup>J-detectabel thrombus' en hechtte er nauwelijks enige klinische betekenis aan. Volgens zijn bevindingen wordt ongeveer een kwart van deze trombi klinisch manifest.

Samenvattend kunnen wij stellen, dat de <sup>125</sup>J-fibrinogeen test op theoretische gronden als trombose-diagnostiek-techniek de meeste kans zou kunnen maken. Deze techniek is niet belastend voor de patient, kan dagelijks gemakkelijk worden uitgevoerd en geeft reproduceerbare uitslagen. Anderzijds is in de praktijk toch een aantal problemen aan deze methode verbonden, doordat een deel van de 'high risk patients' uitgeschakeld wordt. Ook het gevaar van de virus hepatitis voor de patient en het gevaar van contaminatie voor het personeel mag niet onderschat worden. Tenslotte kan ook als bezwaar worden aangevoerd, dat dit onderzoek kostbaar is (materiaal, arbeidskracht).

### **Impedantie plethysmografie.**

De volgende methode van de diepe veneuze trombose-diagnostiek, die sinds kort klinisch toegepast wordt is de impedantie plethysmografie (Durn e a 1968, Eiriksson 1968, Hall Book e a 1971) Deze techniek is gebaseerd op de veranderingen van de elektrische geleiding, die afhankelijk is van het volume van het doorstromende bloed in het been

Door een aantal elektroden, die aan het been geplaatst worden, worden de veranderingen in de elektrische geleiding opgenomen en geregistreerd Deze methode is zeer gevoelig en vereist absolute medewerking van de patient, omdat iedere kleine spierbeweging een vals-negatieve uitslag kan geven Een dergelijke medewerking is echter bij oudere mensen moeilijk te verwachten

De introductie van deze methode van de diepe veneuze trombose-diagnostiek heeft een discussie in de literatuur opgewekt Naast artikelen, die goede resultaten rapporteerden (Dmochowski e a 1972, Wheeler e a 1971 en 1972, Seeber 1974) verschenen in de afgelopen jaren nog een aantal artikelen, die er duidelijk kritischer en minder enthousiast tegenover stonden (Deuvaert e a 1973, Steer e a 1973, Gazzaniga e a 1974) Laatst genoemde auteurs wijzen er op dat het aantal vals-negatieve uitslagen te hoog is

Men kan het volgende concluderen De impedantie plethysmografie is geschikt voor de diagnostiek van de trombotische processen in het bovenbeen en het bekkengebied Verder vereist deze methode een goede medewerking van de patient Het voordeel van deze techniek is, dat deze dagelijks uitgevoerd kan worden, en geen risico's voor de patient met zich meebrengt Een oud gerecanaliseerd trombotisch proces of een trombose met goede collaterale circulatie kan echter met deze techniek niet aangetoond worden

### **Doppler-flow-onderzoek.**

Als laatste van de moderne methoden van de diepe veneuze trombose-diagnostiek die klinisch toegepast wordt, is het Doppler-flow-onderzoek Deze methode is gebaseerd op het zgn Doppler effect Het korte-golf signaal wordt door de stromende bloedcellen met veranderde snelheid teruggekaast en tot een hoorbare frequentie getransformeerd De veranderingen in het veneuze stroompatroon die door een obstructief proces veroorzaakt kunnen worden, kan men met behulp van de Doppler-velocity-detector waarnemen

Dit onderzoek van het diepe veneuze systeem biedt een aantal voordelen boven de andere trombose-diagnostiek-methoden De patient wordt in bed onderzocht en het onderzoek kan gemakkelijk dagelijks herhaald worden De methode is niet belastend voor de patient en brengt ook geen risico met zich mee De resultaten zijn niet afhankelijk van per- of postoperatieve bloedingen Ook patienten, die een osteosynthese aan de onderste extremiteiten hebben ondergaan kunnen dagelijks onderzocht worden De kosten, die hier aan verbonden zijn, zijn laag De positieve correlaties van het Doppler-flow-onderzoek en de flebografie varieerden volgens de gegevens uit de literatuur tussen 75% en 95% (Sigel e a 1968, Evans 1970, Sigel e a 1972, Strandness e a 1972, Yao e a 1974)

### **'Ultrasound – Doppler – Flow' techniek**

In 1966 werd de Doppler-flow-velocity-detector door Strandness en medewer-

kers voor de klinische praktijk geïntroduceerd. De verdere uitwerking van de klinisch toepasbare techniek werd door Sigel en medewerkers (1968) verricht. De ultrasound-Doppler-flow-technique berust op het volgende principe. Door de Doppler-flow-velocity-detector wordt een korte-golf signaal met behulp van een piezo-electrisch kristal transcutaan in het vat uitgezonden. Het signaal kaatst gedeeltelijk op de doorstromende bloedcellen met een veranderde frequentie terug en wordt door een ander piezo-electrisch kristal van de Doppler velocity detector opgevangen. De bruikbare frequentie van het uitgezonden signaal varieert tussen 5 en 10 miljoen Hertz (MHz).

Om de weerstand die de ruimte tussen het piezo-electrisch kristal en de huid geeft te overbruggen, moet nog een vloeibaar geleidingsmedium gebruikt worden. Het verschil in de frequentie van het uitgezonden en teruggekaatste signaal wordt geregistreerd en tot een hoorbare frequentie getransformeerd.

Op dit ogenblik zijn een aantal modellen van de ultrasonic-Doppler-flow-detectors in de handel verkrijgbaar. In ons onderzoek hebben wij gebruik gemaakt van de Directional-Doppler-flow-detector, model 806 (Parks Electronics Laboratory U.S.A.). De gebruikte frequentie van het ultrasound-signaal was 9,7 MHz. Dit toestel biedt echter nog enkele extra mogelijkheden. Zo kan het aangesloten worden op een schrijver en overgeschakeld worden van veneuze op arteriele diagnostiek. Bovendien kan men er de richting van de bloedstroom mee bepalen. Anderzijds is dit toestel vrij kostbaar en voor de diepe veneuze trombose-diagnostiek niet noodzakelijk.

Door de meeste ultrasonic Doppler-velocity-detectors wordt de langzame veneuze bloedstroom niet geregistreerd. Op grond van experimentele studies werd vastgesteld, dat de bloedstroomsnelheid die hoger is dan 6 cm/sec met de Doppler-velocity-detector aangetoond kan worden. Omdat in het veneuze systeem de bloedstroomsnelheid, behalve in de vena femoralis communis, onder deze grens ligt, moest een techniek ontwikkeld worden, die de bloedstroomsnelheid in het diepe veneuze systeem zou kunnen versnellen. Dit gebeurt door de compressie die op het been wordt uitgeoefend ('manually compressed technique' Sigel et al. 1968).

Door een hand-compressie van het bovenbeen of onderbeen wordt de bloedstroomsnelheid in het diepe veneuze systeem opgevoerd (zgn. augmented flow), tot meer dan 6 cm/sec. Deze aldus versnelde bloedstroom wordt door de Doppler-flow-detector aangetoond (zie grafiek no. 1).

Het geluid, dat door de versnelde bloedstroom wordt opgewekt, wordt A-signaal genoemd. Wanneer de patient diep ademhaalt wordt de veneuze stroom ook fysiologisch versneld. Door het regelmatig optreden van de bloedstroomversnelling tijdens expiratie, wordt een basaal geluid geregistreerd, het zgn. S-signaal.

Naar de plaats ten opzichte van de 'transducer' waar de compressie wordt uitgevoerd, onderscheidt men distaal of proximaal A-signaal (distaal A-signaal wordt opgewekt door compressie onder de transducer, proximaal A-signaal wordt opgewekt door compressie boven de transducer).

Bij distaal A-signaal onderscheidt men verder nog distaal positief en distaal negatief A-signaal. In het normale veneuze systeem wordt door de distale compressie alleen distaal positief A-signaal opgewekt (versnelde bloedstroom kan zich slechts in proximale richting bewegen, distaal wordt deze tegengehouden).

door de veneuze kleppen (zie grafiek no 3). In geval van veneuze kleppen-insufficiëntie wordt distaal positief en distaal negatief A-signaal hoorbaar. De versnelde bloedstroom breidt zich proximaal en ook distaal van de plaats van de compressie uit (zie grafiek no 4). Tegelijk met de compressie wordt een hogere en sterkere toon (distaal positief A-signaal) hoorbaar. Na het opheffen van de compressie wordt vrijwel direct de tweede en lagere toon (distaal negatief A-signaal) hoorbaar. Deze tweede toon wordt veroorzaakt door de elasticiteit van het diepe veneuze systeem. De diagnose van de diepe veneuze trombose wordt gesteld op grond van de afwezigheid van distaal positief A-signaal (zie grafiek no 2).

### **Uitvoering van het onderzoek.**

Het onderzoek van het diepe veneuze systeem met de Doppler-velocity-detector wordt aan bed verricht. De patient wordt in rugligging onderzocht. Beide benen worden in een lichte semi-flexie en lichte abductie gelegd. Met de transducer wordt eerst de arteria femoralis communis net onder het ligament van Poupart opgezocht. De pols op de arteria femoralis is gemakkelijk en duidelijk aan te tonen. Daarna wordt de transducer naar mediaal boven de vena femoralis communis verplaatst totdat een typisch basaal S-signaal waargenomen wordt (typisch windstroom-geluid dat sterker wordt tijdens exspirium en zeer zwak of helemaal verdwijnt tijdens inspirium van de patient). Vervolgens wordt de hand-compressie boven de knie (versnelde bloedstroom in de vena femoralis), onder de knie (versnelde bloedstroom in de vena poplitea), boven de enkel en de compressie met dorsale flexie van de voet (versnelde bloedstroom in de kuitve-nae) uitgevoerd om distaal positief A-signaal op te wekken. De afwezigheid of de verstoorde toon van distaal positief A-signaal wordt als een teken van de diepe veneuze trombose beschouwd.

Onze ervaring is dat de precisie van het Doppler-flow-onderzoek aanzienlijk verbeterd kan worden door zorgvuldig heel het diepe systeem af te tasten. Op regelmatige afstand van 5 cm werd hand-compressie distaal van de ultra-sound transducer uitgevoerd in het verloop van de vena femoralis en de vena poplitea. De kuit wordt op dezelfde manier, eerst aan de mediale zijde dan aan de dorsale en vervolgens aan de laterale zijde onderzocht. Tenslotte wordt de compressie en de dorsale flexie van de voet verricht. Op deze wijze kan ook een klein trombotisch proces in het onderbeen ontdekt worden. Verder kan ook aan het onderbeen vrijwel exacte localisatie van de trombose bepaald worden.

Met een schrijver, die op de Doppler-velocity-detector aangesloten kan worden, kan men alle hoorbare geluiden op papier vastleggen. Ons inziens is de waarde van een dergelijke registratie betrekkelijk, omdat bij de afwezigheid van een geluid ook geen uitslag geregistreerd wordt. De registratie blijft wel waardevol in experimentele studies.

Het Doppler-flow-onderzoek heeft echter ook een aantal beperkingen waarmee men rekening moet houden. Het moeilijkste probleem blijft de diagnostiek van de trombotische processen in het onderbeen. De betrouwbaarheid van deze techniek in dit gebied daalt (Sigel 1970). Uit onze ervaring is gebleken, dat het distale derde gedeelte van het onderbeen de grootste problemen geeft. De versnelde bloedstroom in dit gebied is bij sommige patienten door hand-compressie moeilijk op te wekken. De compressie met dorsale flexie van de voet is naar onze mening niet betrouwbaar genoeg, omdat door deze handeling de

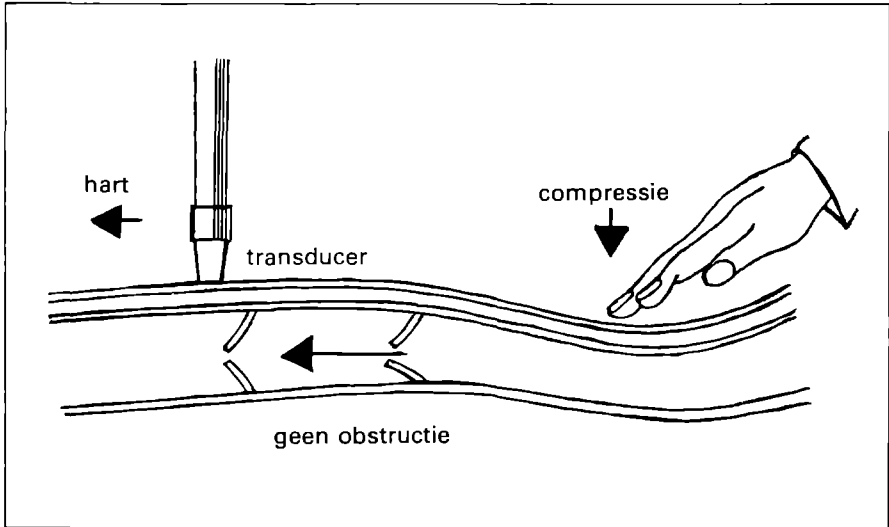


onderbeen-spier-pomp op gang wordt gebracht en de exacte oorsprong van de versnelde bloedstroom niet meer kan worden bepaald.

Ook oude gedeeltelijk gerecanaliseerde trombotische processen of trombose met goede collaterale circulatie kan met deze techniek niet gediagnostiseerd worden.

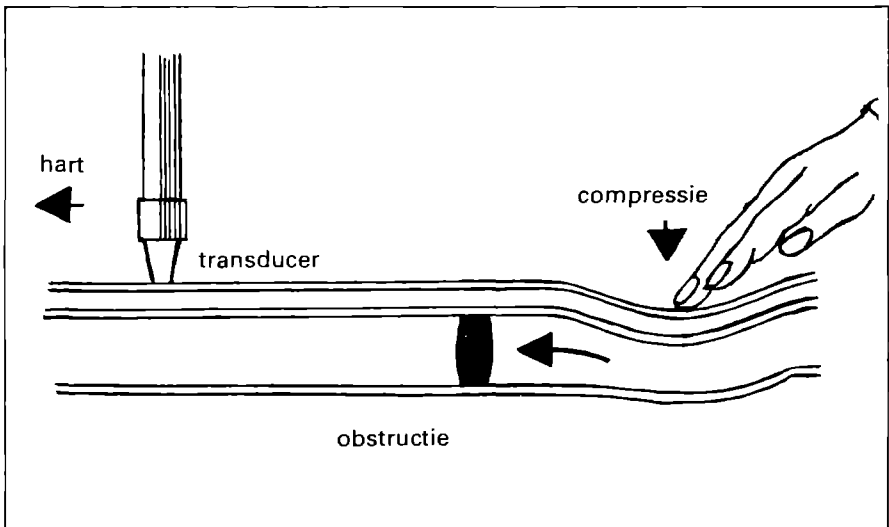
Anderzijds is deze techniek voor de diagnostiek van de trombotische processen in het gebied van de vena femoralis, vena poplitea, eventueel vena iliaca superior ten opzichte van de  $^{125}\text{J}$ -fibrinogeen test (zie hoofdstuk IV-Beschouwing). Verschillende auteurs maken de laatste tijd gebruik van de  $^{125}\text{J}$ -fibrinogeen test in combinatie met de Doppler-velocity-detector bij de diepe veneuze trombose-diagnostiek (Browse 1974, Partsch e.a. 1974).

Distaal positief A-signaal aanwezig.



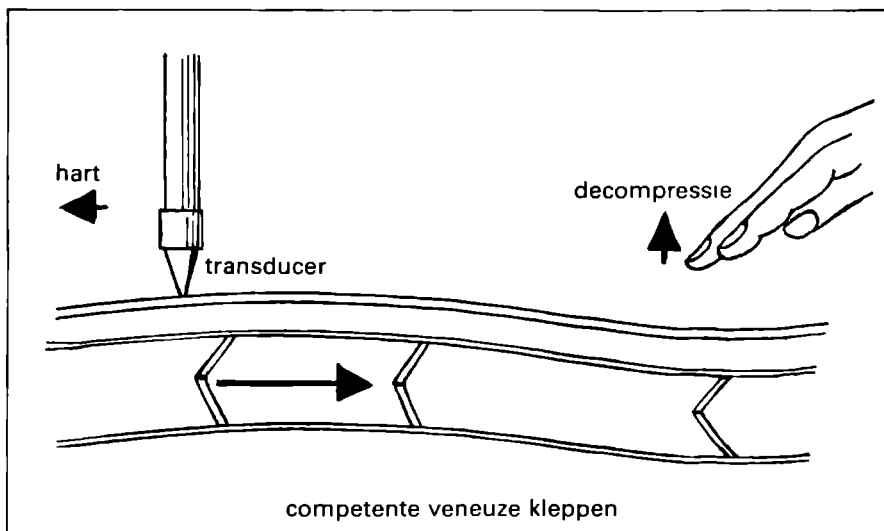
Grafiek no. 1.

Distaal positief A-signaal afwezig.



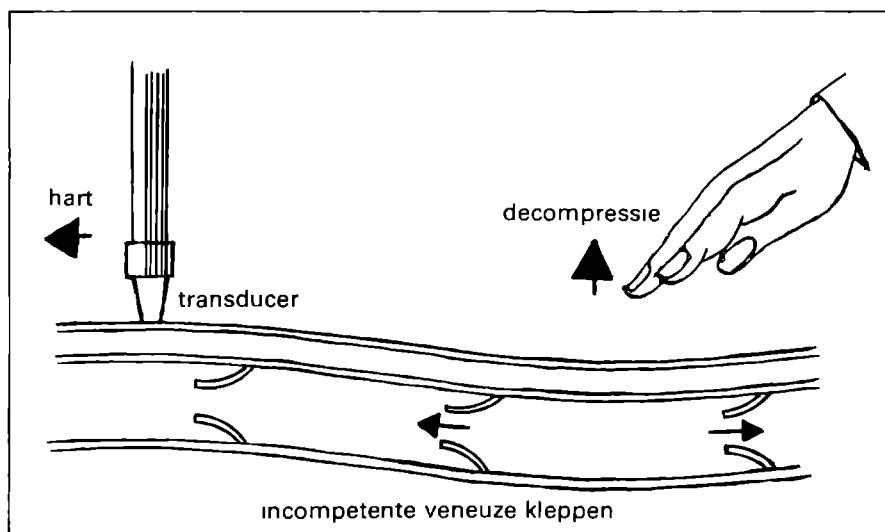
Grafiek no. 2.

Distaal negatief A-signaal afwezig



Grafiek no 3.

Distaal negatief A-signaal aanwezig.



Grafiek no 4.



## Patiënten materiaal.

### **Opzet van het onderzoek**

Het doel van dit onderzoek was na te gaan in hoeverre dextran 40 een positieve rol in de per- en postoperatieve trombose-profylaxe zou kunnen spelen. Bij het opzetten van het onderzoek gingen onze gedachten voornamelijk uit naar patiënten, die geen antistolling hadden gebruikt en die een operatieve ingreep moesten ondergaan. Met het gebruik van dextran 40 als postoperatief trombose profylacticum zouden deze patiënten de onnodige risico's van de postoperatieve diepe veneuze trombose enerzijds en de onnodige risico's voortvloeiend uit het gebruik van de antistolling anderzijds bespaard kunnen worden en met een normaal bloedstillingsmechanisme het ziekenhuis weer kunnen verlaten.

In alle andere gevallen zou men door het overschakelen van de patient van antistolling-profylaxe op dextran 40-profylaxe de risico's van de per- en post-operatieve bloedingen kunnen verminderen.

Economisch gezien zou de enkele dagen durende postoperatieve trombose profylaxe met dextran 40 goedkoper zijn, dan de maandenlang durende profylaxe met antistolling. De antistolling profylaxe betekent lange en kostbare follow-up van de patient. Hierbij wordt aan langdurige medicijntoediening, langdurige controle door trombosedienst of specialist gedacht.

De effectiviteit van dextran 40 profylaxe werd nagegaan in een 'controlled randomised clinical trial,' die als volgt werd samengesteld. Twee groepen patiënten kregen dextran 40 oplossing in een hypertonische en/of een isotonische concentratie toegediend. De controle groep patiënten, waarbij geen profylaxe werd toegepast, werd met Solutio Glucose-Ringer behandeld. De diagnose van de diepe veneuze trombose werd gesteld op klinische gronden en met behulp van de Doppler-techniek.

Het onderzoek werd in samenwerking met de Mathematisch-Statistische Advies Afdeling van de Katholieke Universiteit van Nijmegen voorbereid en in de periode van 1 september 1973 tot 31 mei 1974 op de chirurgische afdeling van het Sint Josephziekenhuis te Eindhoven uitgevoerd.

De basis voor de statistische opzet van de studie waren de resultaten van het voorafgaande onderzoek dat in 1971 verricht werd en de gegevens uit de literatuur. Zoals reeds gezegd in de Inleiding van dit proefschrift werd in 1971 bij 91 patiënten die met dextran 40 (Rheomacrodex<sup>®</sup>) behandeld werden in 5 gevallen

(5,5%) diepe veneuze trombose geconstateerd Bij 120 patiënten, die zonder dextran 40 profylaxe geopereerd werden, werd in 17 gevallen (14,1%) diepe veneuze trombose geconstateerd

Deze 120 patiënten werden in het archief retrospectief opgezocht en moesten op een aantal kenmerken gelijkenis vertonen met de 91 patiënten, die wel de Rheomacrodex "profylaxe hadden gekregen

De vergelijking tussen dit verkennend onderzoek en het huidige onderzoek was niet te maken o a omdat

- 1 in het onderzoek van 1971 alleen patiënten, die een chirurgische ingreep hadden ondergaan, opgenomen werden, terwijl in het onderzoek van 1973/1974 ook de geopereerde patiënten van andere specialismen in het onderzoek opgenomen werden (orthopaedie, urologie, gynaecologie),
- 2 in het onderzoek van 1971 patiënten klinisch gevolgd werden en in het onderzoek van 1973/1974 ook met behulp van de Doppler-techniek,
- 3 het aantal dagen, dat de patient gevolgd werd in het onderzoek van 1971 niet gelijk was;
- 4 de leeftijdsgrens voor opname in het onderzoek in 1971 hoger lag (40 jaar) dan het geval was in het onderzoek in 1973/1974 (30 jaar),
- 5 de patiënten, die in 1971 met Rheomacrodex " behandeld werden niet aselekt gekozen werden, evenmin als de patiënten zonder Rheomacrodex " profylaxe, die uit het archief werden gelicht

Daarom werd besloten te onderzoeken in hoeverre de hypertonische oplossing van dextran 40 – Rheomacrodex " bescherming bood tegen de postoperatieve diepe veneuze trombose Tevens werd, theoretisch gezien, een 'zwakker' profylactisch middel, de isotonische oplossing van dextran 40 – Isodex " in het onderzoek opgenomen In de controlled clinical trial zouden dan 3 groepen patiënten ontstaan

- 1e groep patiënten, die met Rheomacrodex " behandeld zouden worden (hypertone oplossing)
- 2e groep patiënten, die met Isodex " behandeld zouden worden (isotone oplossing)
- 3e groep patiënten, die met Solutio Glucose-Ringer behandeld zouden worden (deze groep patiënten zou als de controle groep functioneren)

### **Selectie van de patiënten**

Voor opname van de patient in het onderzoek werd een aantal voorwaarden gesteld

- 1e een leeftijd van 30 jaar of ouder,
- 2e het ondergaan van een electieve of een acute operatie onder algemene narcose op het gebied van algemene chirurgie, orthopaedie, urologie en gynaecologie

Verder werd besloten alle kleine en kortdurende operaties buiten het onderzoek te houden, omdat de frequentie van de postoperatieve diepe veneuze trombose in deze groepen te laag is Gezien het feit, dat dextran 40 alleen parenteraal toegediend kan worden, werd besloten dit type van de profylaxe alleen bij patiënten bij wie de aard van de operatie het inbrengen van een infuus noodzakelijk maakte toe te passen Voor de verdere statistische bewerking was het noodzakelijk alle betrokken patiënten op een eenvoudige manier te registreren Op grond van medische en statistische technische overwegingen werden alle pa-

tienten in de volgende operatie categorieën ingedeeld

- 1) operaties aan de tractus gastro-intestinalis,
- 2) operaties aan de galwegen,
- 3) grote fracturen (onderbeen + bovenbeen fracturen) en de grote orthopaedische ingrepen (heup + bovenbeen + schouder-plastieken),
- 4) proeflaparotomie + lumbale sympathectomie,
- 5) mamma-amputatie + strumectomie,
- 6) gynaecologische operaties (abdominale of vaginale hysterectomie),
- 7) urologische operaties,
- 8) overige operaties (thorax- en vaatchirurgie)

Tevens werd een aantal contraindicaties voor opname in het onderzoek vastgesteld. De reden voor het uitsluiten van patiënten voor het onderzoek waren de volgende

1. Patiënten met cardiale klachten

Rheomacrodex<sup>®</sup> is een krachtige 'plasma volume expander', die vanuit de extravasculaire ruimte veel vocht naar de bloedbaan kan aantrekken en de overvulling van de bloedbaan kan veroorzaken. Anderzijds houdt Rheomacrodex<sup>®</sup> de perifere capillaire bloedbaan open, zodat de perifere weerstand minder wordt. Op theoretische gronden is te verwachten, dat bij de goed gecompenseerde patiënten de Rheomacrodex<sup>®</sup> toediening geen problemen zal geven. De patiënten, die niet goed gecompenseerd zijn of op de grens van de decompensatie verkeren, werden buiten het onderzoek gehouden.

2. Patiënten met posttrombotisch veneus syndroom

Deze patiënten vormen een groep met een extra verhoogd risico van de exacerbatie van een trombotisch proces in de postoperatieve periode. Door de toepassing van de aselecte loting zouden deze patiënten in de controle-groep terecht kunnen komen. Het is echter niet verantwoord deze patiënten zonder enige profylaxe een operatie te laten ondergaan. Verder zou het postoperatieve (klinisch en ultrasonisch) onderzoek van de patiënt door de veranderde toestand van het diepe veneuze systeem gestoord kunnen worden. Ook deze patiënten werden buiten het onderzoek gehouden.

3. Patiënten met acute of chronische nier-insufficiëntie

Gezien het feit, dat dextran 40 hoofdzakelijk via de nier wordt uitgescheiden, werd besloten ook de patiënten met nier-insufficiëntie buiten het onderzoek te houden om de cumulatie van de dextranmoleculen in het lichaam te vermijden.

### **Omvang van de steekproeven.**

Er werd reeds gesteld, dat de nadruk in het onderzoek ligt op de vergelijking van de Rheomacrodex-groep met de controle-groep patiënten (Solutio Glucose-Ringer groep).

De uitkomsten van het vooronderzoek (1971) die in overeenstemming waren met de gegevens uit de literatuur dienden als parameters, om de aantallen patiënten in beide groepen te bepalen.

Bovendien wilde men er zeker van zijn, dat indien er verschillen in de frequentie van postoperatieve trombose als in het vooronderzoek zouden bestaan, deze ook aantoonbaar zouden zijn in het huidige onderzoek. \*

\* met significantie van 5% en onderscheidingsvermogen van 90%

Er werd gevonden dat in elke groep circa 200 patienten nodig zouden zijn om aan de statistische analyse te beantwoorden. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de arc sinus – transformatie van de binominale verdeling (Eisenhart e.a. 1947) Het aantal patienten in de Isodex-groep werd even groot genomen.

## **Uitvoering van het onderzoek.**

### **Loting.**

Er werden blokken van 30 opeenvolgende patienten gevormd (10 patienten voor elk van de behandelingsgroepen). Via de tabel van Kendall e.a (1954) – tabel met aselechte cijfers – werden de behandelingen over de 30 patienten verdeeld.

De indeling van de patienten in blokken van 30 had de volgende voordelen:

1. de kans op een ongunstige verdeling in de tijd werd gereduceerd;
  2. het risico dat een behandeling vaker zou zijn toegepast dan de andere, indien het onderzoek door toeval zou moeten worden afgebroken werd verminderd
- Er werden registratie formulieren gemaakt voor alle drie behandelingsgroepen (Rheomacrodex-groep, Isodex-groep, Solutio Glucose-Ringer-groep). Deze werden in blanco enveloppen gedaan. De enveloppen werden volgens loting gerangschikt en aan de in het onderzoek opgenomen patienten uitgedeeld.

Volgens de verwachtingen zouden de patienten met grote fracturen en met grote orthopedische ingrepen in ons onderzoek een kleine groep vormen en de mobilisatie van deze patienten zou later geschieden. Daarom werden voor deze categorie patienten aparte lotingsblokken gemaakt.

### **Systeem van de profylaxe.**

Wij zijn er van uitgegaan, dat de meeste trombo-embolische complicaties tijdens en kort na de operatie hun oorsprong vinden (Flanc e a. 1968, Hume e a. 1970, Jansen 1972). Theoretisch gezien, zou de patient in deze periode door dextran 40 beschermd moeten worden. Verder zou men in alle drie behandelingsgroepen streven naar vroege mobilisatie van de patient

Direct na inleiding van de narcose werd 500 ml dextran 40 (Rheomacrodex " of Isodex ") in de eerste 20 à 30 minuten van de operatie intraveneus toegediend. Verder infuusbeleid werd aan de anaesthesist overgelaten.

Postoperatief werd de toediening van dextran 40 verder voortgezet. Elke post-operatieve dag werd 's morgens tussen 8 en 12 uur 500 ml. dextran 40 toegediend. Deze toediening werd maximaal 5 dagen na de operatie voortgezet. In het geval dat de immobilisatie van de patient langer dan 5 dagen zou duren, werd de patient op antistolling ingesteld.

Aan de patienten van de controle-groep werd op hetzelfde tijdstip dezelfde hoeveelheid Solutio Glucose-Ringer intraveneus toegediend.

De patienten, die in het onderzoek opgenomen werden, mochten echter geen andere plasma-expanders of andere hoog-moleculair plasma substituten toegediend krijgen. In het geval van een groot per- of postoperatief bloedverlies werd met bloed getransfundeerd.



### **Preoperatief onderzoek van de patiënt.**

Bij elke patiënt, die voor het onderzoek in aanmerking kwam, werd preoperatief:

- a) anamnese opgenomen met speciale aandacht voor de vroegere trombo-embolieën, bloedstollingsstoornissen en gebruik van antistolling;
- b) klinisch onderzoek van beide benen verricht;
- c) ultrasound Doppler onderzoek van het diepe veneuze systeem van beide benen uitgevoerd;
- d) lichamelijke gegevens opgenomen (leeftijd, geslacht, gewicht, lengte).

### **Registratie van de peroperatieve gegevens.**

Hierbij werden de duur van de anesthesie, het peroperatieve bloedverlies, de hoeveelheid peroperatief getransfundeerd bloed en het gebruik van spierrelaxantia geregistreerd.

### **Postoperatieve follow-up van de patiënt.**

Iedere patiënt werd vanaf de eerste tot en met de vijfde postoperatieve dag dagelijks gevolgd.

Zo werd dagelijks de anamnese opgenomen, klinisch en ultrasound Doppler-onderzoek van de beide benen verricht. Verder werd naar eventuele nabloedingen of allergische reacties gezocht.

Bij een aantal patiënten, die tijdens de operatie een blaas-catheter hadden gekregen, werd ook postoperatief de urine-productie geregistreerd.

### **Laboratoriumonderzoek.**

Bij alle patiënten, die in het onderzoek opgenomen waren, werd de dag voor operatie en op de derde postoperatieve dag een laboratoriumonderzoek verricht. Hierbij werden de functies van het bloed, die door het gebruik van dextran 40 beïnvloed zouden kunnen worden gecontroleerd.

Bij iedere patiënt werden pre- en postoperatief het haemoglobinegehalte, de haematocriet, het ureum- en kreatininegehalte, de bloedings- en stollingstijd, het aantal trombocyten en de bezinking bepaald.

### **Het stellen van de diagnose van de diepe veneuze trombose.**

#### **1) Klinisch onderzoek.**

Hierbij werd een aantal klinische symptomen, die op de aanwezigheid van een trombotisch proces zouden kunnen wijzen dagelijks onderzocht.

Met de hand werd naar een pijnlijk of gespannen gevoel, zwelling, pijn in verloop van de grote venae, het symptoom van Homans, het symptoom van Olow (1930) en verschil in de huidtemperatuur gezocht. Verder werden nog de polsfrequentie en de lichaamstemperatuur geregistreerd.

In het geval dat minstens drie van bovengenoemde symptomen positief waren, werd op klinische gronden de diagnose diepe veneuze trombose gesteld.

## **2) Ultrasound – Doppler – onderzoek.**

De diagnose diepe veneuze trombose op grond van het ultrasound-Doppler-onderzoek werd gesteld in het geval dat:

- a) S-signaal ontbrak of gestoord was;
- b) distaal positief A-signaal ontbrak of gestoord was.

## **Het stellen van de diagnose longembolie.**

Bij het stellen van de diagnose longembolie werd het volgende schema gehanteerd:

- 1) anamnese;
- 2) klinisch onderzoek;
- 3) laboratorium onderzoek (LDH, S-GOT, bilirubine);
- 4) E.C.G.;
- 5) röntgen-onderzoek;
- 6) perfusie-scintigrafie met Jodium <sup>131</sup>.

De bevindingen van het klinisch onderzoek werden later vergeleken met de uitslagen van het ultrasonisch Doppler-onderzoek. De diagnose diepe veneuze trombose werd alleen gesteld bij een positief ultrasonisch-Doppler-onderzoek. Bij de uiteindelijke beoordeling van het postoperatieve verloop bij elke patiënt hebben alleen de uitslagen van het ultrasonische Doppler onderzoek meegeteld. Het belang van het klinisch onderzoek werd als secundair gezien.

Indien de diagnose diepe veneuze trombose gesteld werd, werd dit aan de behandelend arts meegedeeld zodat hij adequate antistollingstherapie in kon stellen. De patiënt werd op dat moment uit het onderzoek verwijderd en niet meer gevolgd (Hoofdstuk VI).

## Resultaten van het onderzoek.

### Gebruikte afkortingen:

R - Rheomacrodex-groep (R<sub>150</sub>, R<sub>200</sub>)

I - Isodex-groep (I<sub>150</sub>, 200)

G - R - Sol. Glucose-Ringer-groep (G-R<sub>150</sub>)

Bijgevoegde cijfers geven het respectievelijk aantal patiënten aan.

N - totaal aantal patiënten

### Samenstelling van het patiëntenmateriaal.

Volgens het selectie-systeem, dat reeds in Hoofdstuk V beschreven werd, werden drie groepen patiënten samengesteld (Rheomacrodex-groep, Isodex-groep en Solutio Glucose-Ringer-groep). Iedere behandelingsgroep zou 200 patiënten omvatten. Gezien het risico, dat de patiënten van de controle-groep liepen om trombose en/of embolie te krijgen, werd besloten om nadat een statistisch significant verschil in de trombose frequentie bereikt was, het toedienen van Solutio Glucose-Ringer na het voltooien van een serie van 150 patiënten stop te zetten. Met het toedienen van Rheomacrodex<sup>®</sup> en Isodex<sup>®</sup> werd verder doorgegaan tot het voltooien van een serie van 200 patiënten per behandelingsgroep. De reden voor dit besluit was, de werking van beide stoffen over een lange termijn te kunnen beoordelen.

behandelingsgroep	totaal aantal patiënten in het onderzoek opge- nomen	aantal patiënten uit het onderzoek verwijderd
Rheomacrodex-groep	201	2
Isodex-groep	199	
Solutio Glucose-Ringer-groep	150	1
N = 550		3

Tabel no. I: Aantal uiteindelijk in het onderzoek opgenomen patiënten (N= 547).

Drie van de patiënten moesten een tweede operatie in de 5-daagse periode ondergaan en werden uit het onderzoek verwijderd.

Voor de statistische analyse is het van belang alle drie behandelingsgroepen even groot te houden. Tevens blijft men alle variabelen over het gehele bestand volgen. Daarom werden in alle tabellen de variabelen over het bestand van 150 en 200 patiënten per behandelingsgroep vermeld.

In de volgende tabel wordt verdeling naar het geslacht volgens het systeem van 150 en 200 patiënten per behandelingsgroep aangegeven.

geslacht	aantal patiënten		G-R <sub>150</sub>	R <sub>200</sub>	I <sub>200</sub>
	R <sub>150</sub>	I <sub>150</sub>			
man	57	48	47	80	69
vrouw	97	97	102	119	130
	154	145	149	199	199

Tabel no. II: Verdeling naar geslacht.

Uit deze tabel blijkt, dat een hoger aantal vrouwen in het onderzoek betrokken was. De belangrijkste bijdrage heeft hier de groep van de gynaecologische operatie geleverd.

De aantallen patiënten, verdeeld naar aard van de operatie, zijn in tabel no. III. samengevat.

aard van de operatie	aantal patiënten		G-R <sub>150</sub>	R <sub>200</sub>	I <sub>200</sub>
	R <sub>150</sub>	I <sub>150</sub>			
maag-darm chirurgie	16	18	19	23	26
galwegen chirurgie	19	22	23	22	32
fracturen + orthoped.	16	12	19	20	16
proeflaparotomie + lumbale sympathec.	4	4	4	6	5
mamma-amp. + schildklier chirurgie	16	16	13	18	18
gynaecologische operaties	41	33	37	48	45
urologie	33	30	28	50	43
overige operaties	9	10	6	12	14
	154	145	149	199	199

Tabel no. III: Het aantal patiënten verdeeld naar aard van de operatie.

Uit deze tabel blijkt, dat de aantallen operaties gelijkmatig verdeeld zijn over alle drie de behandelingsgroepen.

Bij het volgen van het aantal dagen, dat de stof postoperatief toegediend werd, werd het volgende beeld verkregen.

Aantal dagen na de operatie	R <sub>150</sub>	I <sub>150</sub>	G-R <sub>150</sub>	R <sub>200</sub>	I <sub>200</sub>
1	58	53	62	78	75
2	53	42	51	71	60
3	26	28	22	30	37
4	8	17	7	10	21
5	9	5	7	10	6
	154	145	149	199	199

Tabel no. IV: Aantal dagen dat de stof postoperatief werd toegediend.

Ook hier werden geen verschillen van statistisch belang tussen de drie behandelingsgroepen aangetroffen.

Er werd reeds gesteld, dat het verwijderen van een infuus gevolgd werd door de mobilisatie van de patiënt. De volgende tabel geeft het beeld van de postoperatieve mobilisatie van de patiënt.

Postoperatieve dag	R <sub>150</sub>	I <sub>150</sub>	G-R <sub>150</sub>	R <sub>200</sub>	I <sub>200</sub>
1	1	0	1	1	0
2	48	48	51	65	67
3	49	36	42	66	51
4	21	22	18	24	31
5	7	17	6	9	20
6 of meer	28	22	31	34	30
	154	145	149	199	199

Tabel no. V: Postoperatieve mobilisatie van de patiënt.

Uit deze tabel blijkt, dat de meeste patiënten tussen de tweede en de vierde postoperatieve dag en/of na de zesde postoperatieve dag werden gemobiliseerd. De frequentie werd gelijkmatig over alle drie de behandelingsgroepen verdeeld.

Bij de preoperatieve evaluatie van de patiënt werden een aantal factoren geregistreerd, die een predisponerende invloed op het ontstaan van een diepe veneuze trombose zouden kunnen hebben. Zo werd anamnestic na een vroegere diepe veneuze trombose gezocht.

vroegere trombose	R <sub>150</sub>	I <sub>150</sub>	G-R <sub>150</sub>	R <sub>200</sub>	I <sub>200</sub>
wel	12	12	22	13	17
niet	142	133	127	186	182
	154	145	149	199	199

Tabel no. VI: Trombo-embolie in anamnese.

Men vindt hier een aanwijzing, dat een hoger aantal patiënten met een vroegere trombo-embolie in de controle-groep aanwezig is. Anderzijds was bij alle patiënten het trombotische proces volledig genezen zonder enig verschijnsel van een posttrombotisch syndroom.

Bij het opnemen van de patiënt in het onderzoek werd gevraagd naar het gebruik van de anticoagulantia tijdens opname.

antistolling gebruik	R <sub>150</sub>	I <sub>150</sub>	G-R <sub>150</sub>	R <sub>200</sub>	I <sub>200</sub>
wel	8	10	12	8	11
niet	146	135	137	191	188
	154	145	149	199	199

Tabel no. VII: Gebruik van antistolling.

Deze tabel toont een gelijkmatige verdeling van het aantal gevallen van antistollinggebruik over alle drie de behandelingsgroepen.

In de literatuur wordt veel aandacht besteed aan de aard van de aandoening. Men is er van overtuigd, dat de maligniteit een niet onbelangrijke rol in het ontstaan van trombose speelt. In dit onderzoek werd de volgende frequentie van maligniteit aangetroffen.

Maligniteit	R <sub>150</sub>	I <sub>150</sub>	G-R <sub>150</sub>	R <sub>200</sub>	I <sub>200</sub>
wel	19	21	26	22	26
niet	135	124	123	177	173
	154	145	149	199	199

Tabel no. VIII: Frequentie van de maligne aandoening.

### **Analyse van de gegevens van het patiënten materiaal.**

Hierbij onderscheidt men 3 groepen variabelen

- 1) somatische gegevens (leeftijd, lengte, gewicht),
- 2) gegevens van de operatie (duur van anaesthesie, bloedtransfusie, bloedverlies),
- 3) laboratoriumgegevens (haemoglobine- en haematocrietgehalte, ureum- en kreatininegehalte, bloedings- en stollingstijd, aantal trombocyten, bezinkingswaarden)

### **Uitschieters.**

In de meeste variabelen werden enkele uitschieters gevonden (toets van Doornbos), zowel in het gehele materiaal als in de behandelingsgroepen afzonderlijk. Behoudens enkele uitzonderingen was de range in elke groep even groot. Besloten werd de statistische analyse uit te voeren op het gehele materiaal.

### **Toetsingsprocedure**

Met de toets van Kruskal-Wallis (vergelijking van meerdere groepen) onderzoeken we steeds of er zich aantoonbare verschillen voordoen tussen de groepen bij de eerste 450 patiënten. Bij een aantoonbaar verschil onderzoeken wij verder met de toets van Wilcoxon (vergelijking van twee groepen) tussen welke groepen zich dit verschil manifesteert. Tevens onderzoeken we met de toets van Wilcoxon of er verschillen aantoonbaar zijn tussen de Rheomacrodex-groep en de Isodex-groep, genomen uit het gehele bestand (547 patiënten).

### **Verschillen in niveau tussen de achtergrondvariabelen preoperatief gemeten.**

Bij de somatische variabelen werd een zeer significant verschil gevonden in de leeftijd van de patiënt (Kruskal-Wallis,  $P = 0.03$ ). De gemiddelde leeftijd van de Rheomacrodex-groep bedroeg 50,4 jaar, in de Isodex-groep 54,1 jaar en in de controle-groep 56,3 jaar. Het verschil tussen de Rheomacrodex-groep en de controle-groep was zeer significant (Wilcoxon  $P = 0.006$ ). Omdat het vermoeden bestond dat de hogere leeftijd van de patiënt meer kans op trombose zou kunnen geven, werd later onderzocht per behandelingsgroep of de patiënten met trombose ouder waren dan de patiënten zonder trombo-embolische complicaties. Dit bleek alleen het geval voor de Rheomacrodex (200) groep.

Het aantal patiënten in de hogere leeftijdscategorie was gelijk in alle drie de behandelingsgroepen.

In de overige somatische variabelen waren geen verschillen aantoonbaar (gewicht, lengte).

Er waren ook geen verschillen aantoonbaar tussen de groepen in de variabelen gemeten bij de operatie (duur van de anaesthesie, bloedtransfusie, bloedverlies).

Bij de laboratoriumvariabelen bestond een aanwijzing voor een verschil in ureum-gehalte, preoperatief gemeten (Kruskal-Wallis,  $P = 0.06$ ). Dit verschil was aantoonbaar tussen de Rheomacrodex-groep en de Isodex-groep (Wilcoxon,  $P = 0.02$ ). In het gehele bestand was dit verschil niet meer aantoonbaar (Wilcoxon,  $P = 0.25$ ). Verder waren er aanwijzingen voor de verhoogde waarden in het aantal

trombocyten en de bezinkingswaarden bij de Rheomacrodex-groep t.o.v. de Isodex-groep over het gehele bestand.

Bij de verdeling naar vroegere trombose-, antistollinggebruik, maligniteit of benigniteit van de aandoening en de aard van de operatie werden er geen verschillen aangetoond, behoudens een lichte aanwijzing, dat er in de controle-groep meer patiënten met een vroegere trombose voorkwamen dan in de Rheomacrodex-groep en Isodex-groep (Tabel no. VI.) ( $\chi^2 = 3.03$ ,  $P = .08$ ).

### **Verschillen in de achtergrondvariabelen, gemeten pre- en postoperatief.**

#### **Hemoglobine-gehalte.**

Er bleken zeer significante verschillen in hemoglobine-gehalte tussen de drie behandelingsgroepen te bestaan (Kruskal-Wallis,  $P = .004$ ). Het hemoglobine-gehalte daalde sterker in de Rheomacrodex-groep dan in de overige groepen (Wilcoxon, t.o.v. Isodex-groep  $P = .005$ , t.o.v. Sol.Gluc.-Ringer-groep  $P = .004$ ). Het gemiddelde hemoglobine-gehalte, pre-operatief gemeten, bedroeg in de Rheomacrodex-groep 8,8 mmol/l, in de Isodex-groep 8,6 mmol/l en in de controle-groep 8,7 mmol/l.

Het gemiddelde hemoglobine-gehalte, postoperatief, daalde in de Rheomacrodex-groep tot 7,8 mmol/l, in de Isodex-groep 8,1 mmol/l en in de controle-groep tot 8,1 mmol/l.

#### **Hematocrietgehalte.**

Hier werden eveneens zeer significante verschillen aangetoond (Kruskal-Wallis,  $P = .008$ ). Het hematocriet-gehalte bleek het sterkst gedaald, ook in de Rheomacrodex-groep (Wilcoxon, t.o.v. Isodex-groep  $P = .004$ , t.o.v. Sol.Gluc.-Ringer-groep  $P = .015$ ).

De gemiddelde hematocrietwaarden, preoperatief gemeten, waren in de Rheomacrodex-groep 0.42. In de Isodex-groep 0.41 en in de controle-groep 0.42. Gemiddeld daalde de hematocriet in de Rheomacrodex-groep tot 0.37, in de Isodex-groep tot 0.38 en in de controle-groep tot 0.39.

#### **Stollingstijd. (vlg. Lee-White).**

Er waren zeer significante verschillen tussen de drie groepen aantoonbaar (Kruskal-Wallis,  $P < 10^{-4}$ ). De stollingstijd in de Rheomacrodex-groep was zeer significant verlengd t.o.v. die in de Sol. Glucose-Ringer-groep. (Wilcoxon,  $P < 10^{-4}$ ) en er bestond ook een aanwijzing voor een verschil tussen de Rheomacrodex-groep en de Isodex-groep (Wilcoxon,  $P = .047$ ), terwijl de stollingstijd in de Isodex-groep significant verlengd was t.o.v. die in de controle-groep (Wilcoxon,  $P = .01$ ).

De stollingstijd, preoperatief bepaald, bedroeg in de Rheomacrodex-groep gemiddeld 370 seconden, in de Isodex-groep 360 seconden en in de controle-groep 370 seconden.

In de postoperatieve periode werd de stollingstijd gemiddeld verlengd in de



Rheomacrodex-groep tot 410 seconden, in de Isodex-groep tot 390 seconden en in de controle-groep patiënten tot 380 seconden

### **Bloedingstijd. (volgs Ivy)**

In de steekproef nam de bloedingstijd in de Rheomacrodex-groep en in de Isodex-groep in lichte mate toe, terwijl die in de controle-groep in lichte mate afnam. Er bleken zeer significante verschillen aantoonbaar tussen de drie groepen (Kruskal-Wallis,  $P = 0007$ ), met een zeer significant verschil tussen de Rheomacrodex-groep en de controle-groep (Wilcoxon,  $P = 0002$ ), en een aanwijzing tussen de Isodex-groep en de controle-groep (Wilcoxon,  $P = 017$ )

De gemiddelde waarden van de bloedingstijd, preoperatief gemeten, bedroegen in de Rheomacrodex-groep 93 seconden, in de Isodex-groep 97 seconden en in de controle-groep 94 seconden. Bij de postoperatieve metingen waren de waarden van de bloedingstijd verlengd, in de Rheomacrodex-groep tot 105 seconden en in de Isodex-groep tot 100 seconden. In de controle-groep nam de bloedingstijd licht af en bedroeg postoperatief 92 seconden.

### **Bezinkingswaarden.**

Ook hier werd een zeer significant verschil tussen de drie behandelingsgroepen aangetroffen (Kruskal-Wallis, BSE 1 uur  $P = 007$ , BSE 2 uur  $P = 002$ )

In de Rheomacrodex-groep waren de bezinkingswaarden postoperatief zeer significant verhoogd ten opzichte van de controle-groep (Wilcoxon BSE 1 uur  $P = 003$ , BSE 2 uur.  $P = 0007$ ), terwijl er een aanwijzing voor verschil bestond tussen de Isodex-groep en de controle-groep (Wilcoxon, BSE 2 uur.  $P = 03$ )

De gemiddelde BSE-waarden, preoperatief bepaald, bedroegen in de Rheomacrodex-groep na 1 uur 24 mm en na 2 uur 44 mm, in de Isodex-groep resp. 19 mm en 38 mm en in de controle-groep resp. 23 mm en 43 mm.

De gemiddelde postoperatieve BSE waarden waren in de Rheomacrodex-groep na 1 uur 65 mm en na 2 uur 99 mm, in de Isodex-groep resp. 55 mm en 88 mm en in de controle-groep resp. 54 mm en 84 mm.

Pre- en postoperatief werden geen verschillen aangetoond in het ureum\*- en kreatininegehalte\*\* en in het aantal trombocyten.

### **Bepalingen**

\* Ureum - urease/Berthelot

\*\* Kreatinine Jaffe reactie op Auto-analyser

	Rheomacrodex 150			Isodex 150			Sol G-R 150			
	N	x	s	N	x	s	N	x	s	
leeftijd	154	50.4	13.6	145	54.1	15.8	149	56.3	15.2	
lengte	154	167	8	145	166	7	148	165	8	
gewicht	154	69	11	145	67	11	148	68	10	
duur										
anaesthesie	154	109	66	145	111	69	149	96	51	
bloedtransfusie	154	256	418	145	240	415	149	225	450	
bloedverlies	154	452	473	145	417	487	149	391	502	
preoperatief	Hb	153	8.8	10	145	8.6	10	147	8.7	10
	Ht	153	42	04	145	41	05	147	42	05
	ureum	153	5.2	1.8	145	5.7	1.9	146	5.3	1.9
	kreatinine	153	81	18	145	82	16	146	84	21
	stollingstijd	153	370	80	145	360	90	146	370	80
	bloedingstijd	153	93	43	145	97	46	146	94	45
	aantal									
	trombocyten	153	240	70	145	230	70	146	250	100
	BSE - 1 uur	153	24	28	145	19	20	146	23	25
	BSE - 2 uur	153	44	35	145	38	31	146	43	34
postoperatief	Hb	153	7.8	9	144	8.1	9	149	8.1	9
	Ht	153	37	05	144	38	04	149	39	04
	ureum	153	5.0	2.3	144	5.4	2.5	149	5.4	2.7
	kreatinine	153	79	17	144	82	24	149	81	21
	stollingstijd	153	410	80	142	390	80	148	380	80
	bloedingstijd	153	105	46	142	100	42	148	92	35
	aantal									
	trombocyten	153	230	70	144	230	70	149	240	80
	BSE - 1 uur	153	65	30	144	55	26	149	54	28
	BSE - 2 uur	153	99	34	144	88	30	149	84	33
urineproductie	44	1680	680	33	1720	830	36	1730	880	

N = aantal patienten  
 x = gemiddelde  
 s = standaard deviatie  
 W = Wilcoxon  
 K-W = Kruskal-Wallis

leeftijd = jaar  
 lengte = cm  
 gewicht = kg

duur anaesthesie = min  
 bloedtransfusie = ml  
 bloedverlies = ml

Tabel no IX: Achtergrondvariabelen

K W	W <sub>150</sub>			Rheomacrodex 200			Isodex 200			W <sub>200</sub>
	R/I	R/G-R	I/G-R	N	x	s	N	x	s	
003	06	0006	20	199	51 7	14 3	199	53 9	15 2	15
11	45	04	21	199	168	8 2	199	166	7 9	14
51	24	51	64	199	68 5	11 0	199	67 9	11 3	44
18	59	18	07	199	104	63	199	110	69	21
67	82	40	52	199	231	399	199	231	472	79
63	60	34	67	199	443	461	199	419	543	39
75	51	52	95	198	8 8	1 0	199	8 7	1 0	58
33	22	89	18	198	42	04	199	42	04	40
06	020	50	10	198	5 4	2 1	199	5 6	2 0	25
28	30	12	56	198	83	19	199	82	16	60
83	99	58	62	198	360	80	199	360	80	89
86	60	95	69	198	90	40	199	92	44	91
11	07	87	06	198	240	70	199	230	70	08
21	12	95	12	198	23	26	199	18	18	07
27	12	71	26	198	43	34	199	37	28	08
023	027	012	93	198	7 9	9	198	8 0	9	13
003	030	001	24	198	38	05	198	39	04	11
17	07	18	66	198	5 2	2 5	198	5 1	2 3	81
58	32	44	80	198	81	19	198	82	22	62
0003	04	0001	045	198	400	80	196	380	80	024
046	44	017	09	198	99	44	196	99	42	94
77	98	49	58	198	230	70	198	230	70	79
0009	0015	001	74	198	65	29	198	55	27	0008
0001	001	0001	40	198	98	34	198	88	31	0012
99	97	85	95	49	1800	810	48	1980	950	37

creatinine = $\mu$ mol/l	stollingstijd = sec	*
ureum = m mol/l	bloedingstijd = sec	
Hb = m mol/l	aantal trombocyten = $\cdot \cdot \times 10^9/l$	
Ht = 0, . . . l/l	Bse = mm/uur	

Normale waarden gehanteerd in het St. Joseph Ziekenhuis te Eindhoven tijdens het verrichten van het onderzoek:

Kreatinine = 60 - 120 $\mu$ mol/l	Stollingstijd = 180 - 420 sec
ureum = 3,0 - 6,3 mmol/l	Bloedingstijd = 30 - 240 sec.
Hb = 7,8 - 10,0 mmol/l	Aantal trombocyten = 100 - 400 $\times 10^9/l$
Ht = 0,42 - 0,50 l/l	

\* Système Internationale d'Unités

## **Invloed van Rheomacrodex<sup>®</sup> en Isodex<sup>®</sup> op de gemeten variabelen.** (gemeten na de operatie).

Voor de laboratorium-variabelen en de urineproductie is de toetsingsprocedure op dezelfde wijze uitgevoerd als in hoofdstuk VI/53. Er werd onderzocht of er verschillen aantoonbaar waren tussen de groepen.

### **Hemoglobine-gehalte.**

Er bleek een significant verschil te bestaan tussen de groepen (Kruskal-Wallis,  $P = .02$ ). Er bestond een aanwijzing, dat het Hb-gehalte in de Rheomacrodex-groep lager was dan in de Isodex-groep (Wilcoxon,  $P = .03$ ), terwijl het Hb-gehalte in de Rheomacrodex-groep significant lager was dan in de controle-groep (Wilcoxon,  $P = .01$ ). In het gehele bestand was geen verschil aantoonbaar tussen de Rheomacrodex-groep en de Isodex-groep.

### **Hematocriet-gehalte.**

Er bleek een zeer significant verschil te bestaan tussen de groepen (Kruskal-Wallis,  $P = .003$ ). Verder bestond een aanwijzing, dat het Ht-gehalte in de Rheomacrodex-groep lager was dan in de Isodex-groep (Wilcoxon,  $P = .03$ ), terwijl het Ht-gehalte in de Rheomacrodex-groep zeer significant lager was dan in de controle-groep (Wilcoxon,  $P = .001$ ). In het gehele bestand was geen verschil meer aantoonbaar tussen de Rheomacrodex-groep en de Isodex-groep.

### **Stollingstijd.**

Er bleek een zeer significant verschil te bestaan tussen de groepen (Kruskal-Wallis  $P = .0003$ ). De stollingstijd in de Rheomacrodex-groep was zeer significant langer dan die in de controle-groep (Wilcoxon,  $P = .0001$ ). In het gehele bestand was de stollingstijd langer in de Rheomacrodex-groep dan in de Isodex-groep (Wilcoxon,  $P = .02$ ).

### **Bloedingstijd.**

Er bleek een verschil aantoonbaar te zijn tussen de groepen (Kruskal-Wallis,  $P = .046$ ). In de Rheomacrodex-groep was deze significant langer dan in de controle-groep (Wilcoxon,  $P = .017$ ).

### **Bezinkingswaarden na 1 uur.**

Ook hier bleek een zeer significant verschil te bestaan tussen de groepen (Kruskal-Wallis,  $P = .0009$ ). Dit verschil was in de Rheomacrodex-groep significant hoger dan in de Isodex-groep en de controle-groep (Wilcoxon,  $P = .002$ , resp.  $P = .001$ ). Ook in het gehele bestand was de bezinkingswaarde na de operatie in de Rheomacrodex-groep significant hoger dan in de Isodex-groep (Wilcoxon,  $P = .0008$ ).

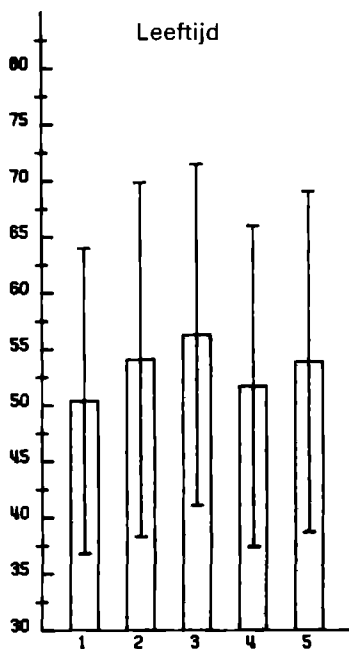
**Bezinkingswaarden na 2 uur.**

Er bleek ook hier een zeer significant verschil te bestaan tussen de groepen, (Kruskal-Wallis,  $P = .0001$ ). Dit verschil was in de Rheomacrodex-groep significant hoger dan in de Isodex-groep en in de controle-groep (Wilcoxon,  $P = .001$ , resp.  $P = .0001$ ). Ook hier waren in het gehele bestand de bezinkingswaarden na 2 uur significant hoger in de Rheomacrodex-groep dan in de Isodex-groep (Wilcoxon  $P = .001$ ).

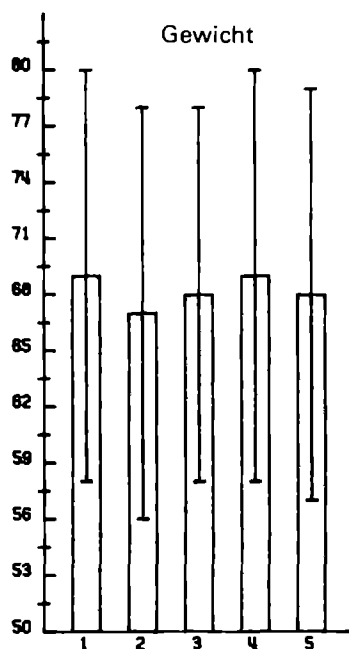
In de overige variabelen waren geen verschillen aantoonbaar tussen de groepen. Ook de urine-productie, gemeten op de eerste postoperatieve dag, vertoonde geen significant verschil tussen de behandelingsgroepen.

# Overzicht van gemiddelden en standaard diviaties.

- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>

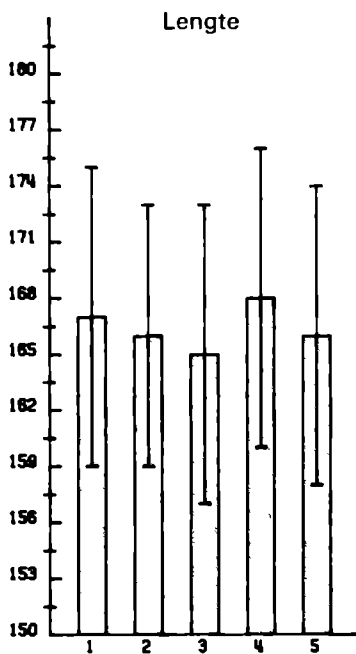


Figuur no. 1.

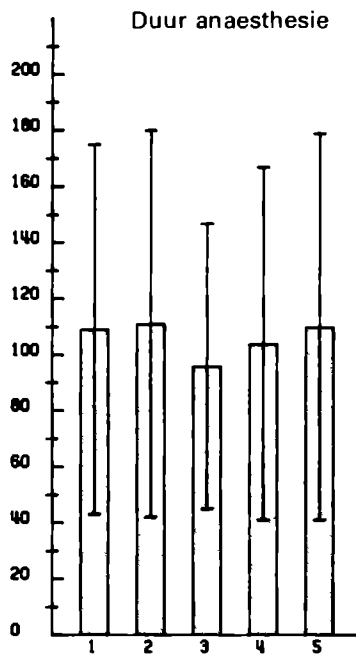


Figuur no. 2.

- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>

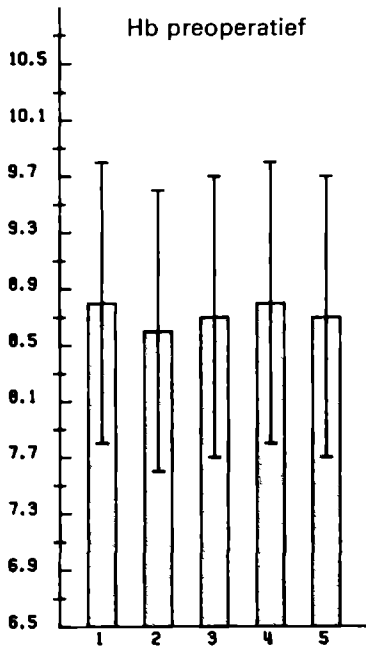


Figuur no. 3.

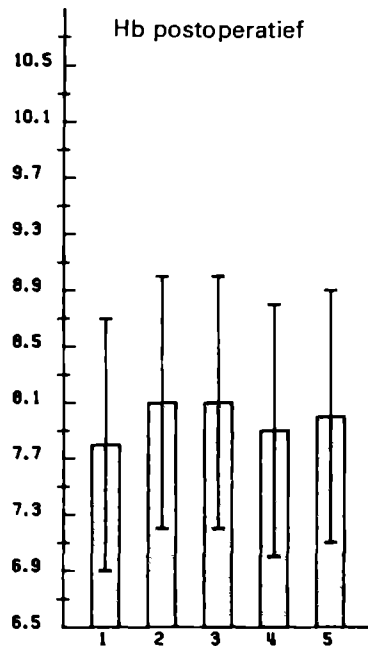


Figuur no. 4.

- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>

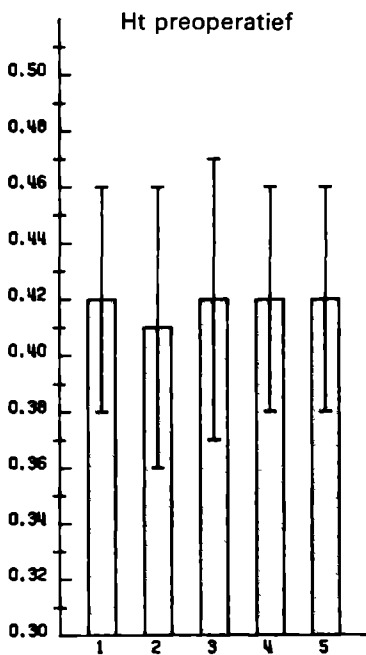


Figuur no. 5.

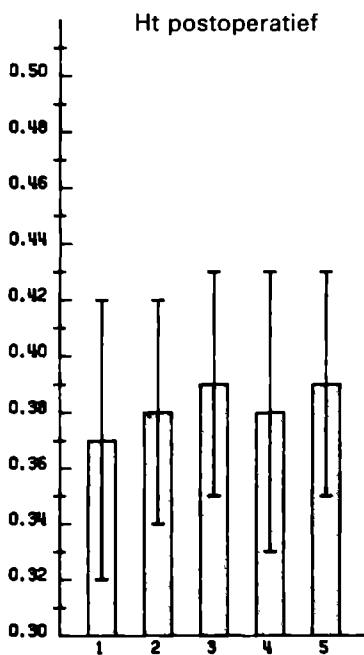


Figuur no. 6.

- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>

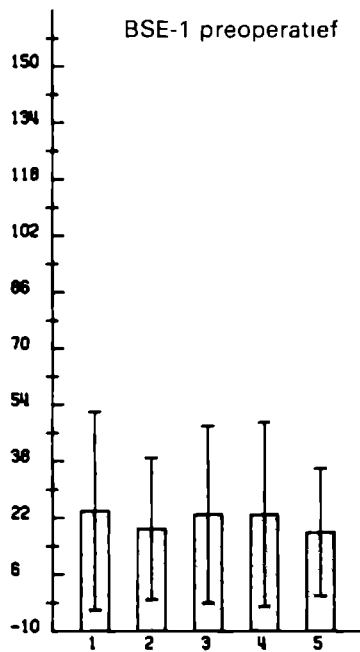


Figuur no. 7.

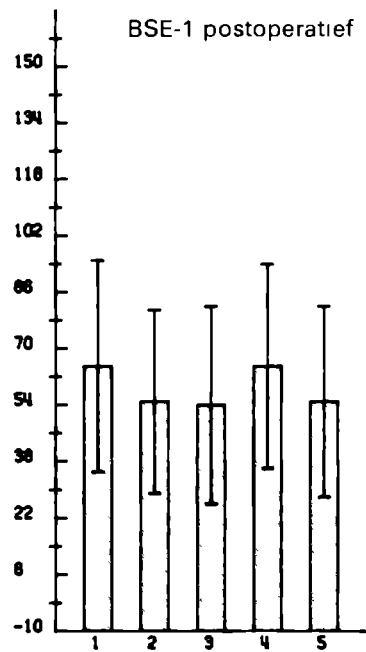


Figuur no. 8.

- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>

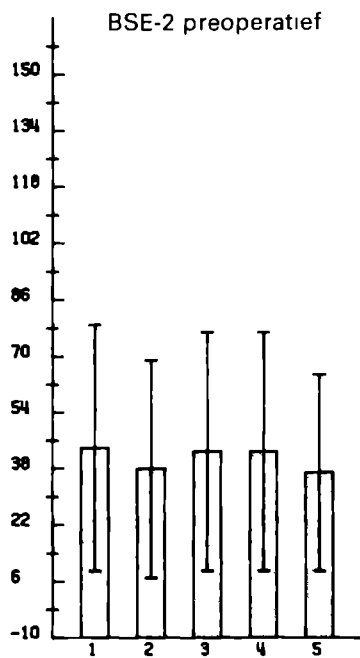


Figuur no 9

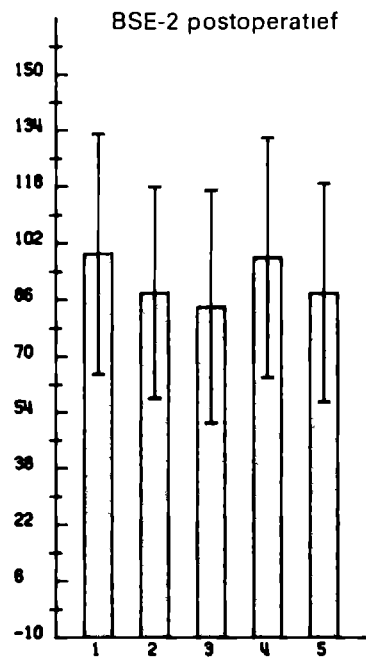


Figuur no 10

- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>



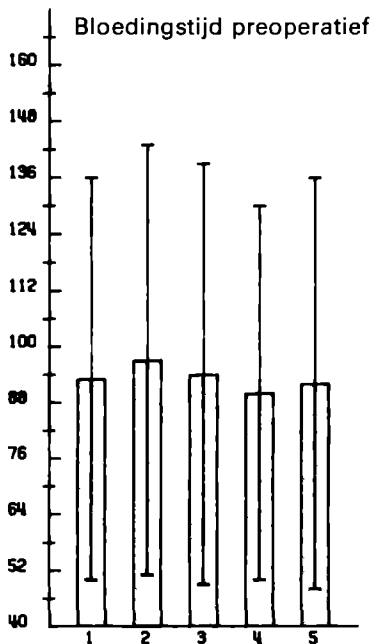
Figuur no 11



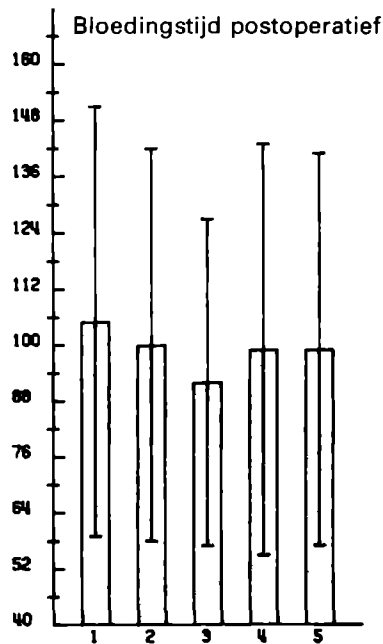
Figuur no 12



- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>

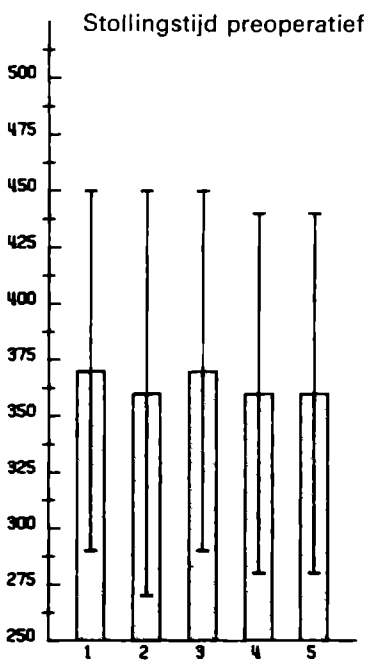


Figuur no. 13.

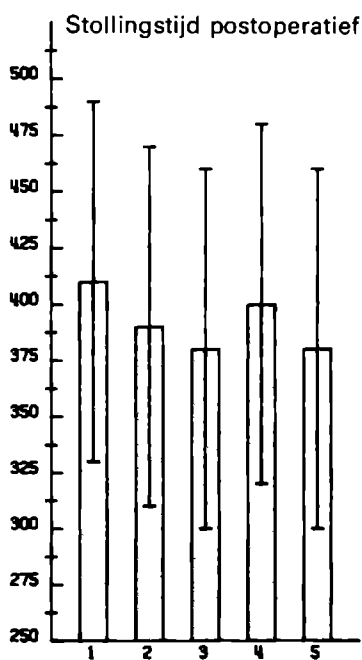


Figuur no. 14.

- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>

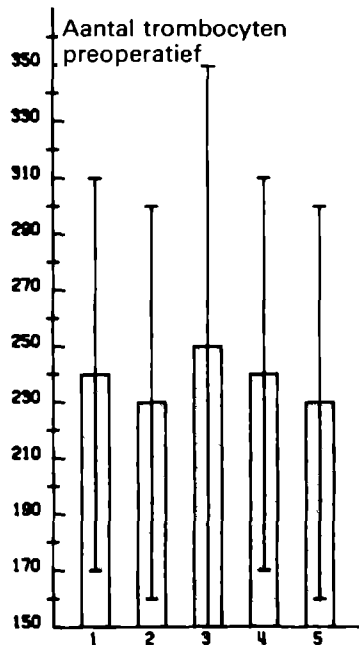


Figuur no. 15.

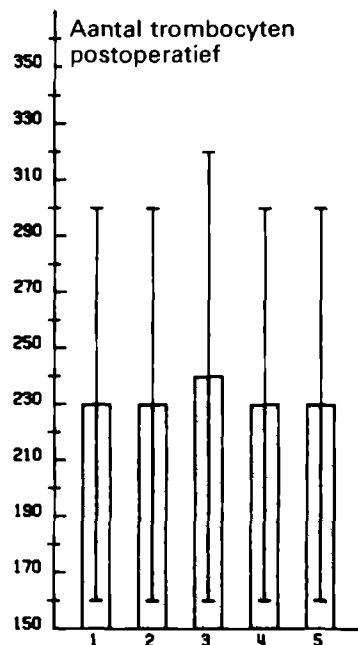


Figuur no. 16.

- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>

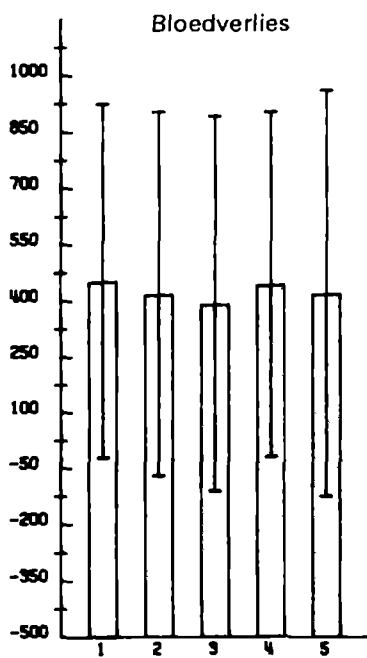


Figuur no. 17.

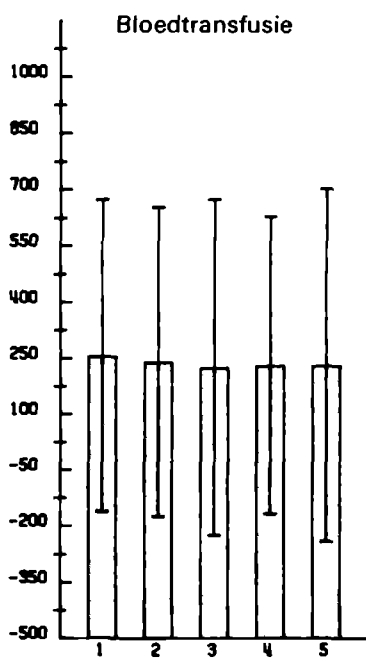


Figuur no. 18.

- 1 R<sub>150</sub>
- 2 I<sub>150</sub>
- 3 G-R<sub>150</sub>
- 4 R<sub>200</sub>
- 5 I<sub>200</sub>



Figuur no. 19.



Figuur no. 20.

## **Invloed van Rheomacrodex<sup>®</sup> en Isodex<sup>®</sup> op het voorkomen van de postoperatieve veneuze trombose en embolische complicaties.**

In het onderzoek werden 199 patiënten behandeld met Rheomacrodex<sup>®</sup>. Hierbij werden bij 3 patiënten postoperatieve trombo-embolische complicaties geconstateerd. In de Isodex-groep waren 199 patiënten betrokken, waarvan 7 patiënten postoperatief een trombo-embolische complicatie doormaakten. De controle-groep die met Solutio Glucose-Ringer behandeld werd, omvatte 149 patiënten, waarvan 16 patiënten een trombo-embolische complicatie in de postoperatieve fase kregen. De verschillen in de frequentie van de postoperatieve trombo-embolische complicaties werden berekend over het bestand van de eerste 150 patiënten van elke behandelingsgroep. Door het hanteren van deze regel viel een geval van trombo-embolie in de Isodex-groep uit. De overige aantallen van de trombo-embolische complicaties in andere groepen zijn gelijk gebleven.

	R <sub>150</sub>	I <sub>150</sub>	G-R <sub>150</sub>	R <sub>200</sub>	I <sub>200</sub>
aantal patiënten	154	145	149	199	199
aantal gevallen van diepe veneuze trombose	2	6	15	2	7
aantal gevallen van longembolie	1	1*	1	1	1*

Tabel no. X Aantal trombo-embolische complicaties per behandelingsgroep

Er bleken verschillen te bestaan in de frequentie van optreden van trombo-embolische complicaties in de postoperatieve fase tussen de behandelingsgroepen ( $\chi^2 = 11,95$ ,  $P = 0,025$ ). In de controle-groep kwamen significant meer trombo-embolische complicaties voor dan in de Rheomacrodex-groep ( $\chi^2 = 8,52$ ,  $P = 0,035$ ).

Verder bestond een aanwijzing dat er meer trombo-embolische complicaties voorkwamen in de controle-groep dan in de Isodex-groep ( $\chi^2 = 3,72$ ,  $P = 0,053$ ). Tussen de Rheomacrodex-groep en de Isodex-groep was statistisch geen verschil in de frequentie van de postoperatieve trombo-embolische complicaties aantoonbaar, zowel bij het bestand van R<sub>150</sub> - I<sub>150</sub> patiënten als bij het bestand van R<sub>200</sub> - I<sub>200</sub> patiënten.

\* patiënten met trombose en embolie

## Longembolie

In het onderzoek deden zich drie gevallen van longembolie voor (dit geldt voor zowel het patiënten bestand van 450 patiënten als voor 550 patiënten). In elke van de behandelingsgroepen werd een geval van longembolie gediagnosticeerd. In de Rheomacrodex-groep deed zich een geval van een longembolie op de tweede postoperatieve dag voor. In dit geval werd geen trombose van de diepe venae van het been aangetroffen. Ook in de Isodex-groep deed zich een geval van longembolie voor op de tweede postoperatieve dag. In dit geval ging de longembolie gepaard met een diepe veneuze trombose van het linker onderbeen. In de controle-groep werd eveneens een geval van longembolie op de eerste postoperatieve dag gezien, zonder dat er diepe veneuze trombose van het been aangetoond kon worden. Geen van deze gevallen van longembolie verliep dodelijk.

## Onderzoek naar de factoren, die invloed kunnen hebben op het voorkomen van postoperatieve diepe veneuze trombose.

Per behandelingsgroep werd onderzocht in welk opzicht de patiënten die postoperatieve trombo-embolische complicaties hadden gekregen, verschilden van patiënten zonder trombo-embolische complicaties.

In alle behandelingsgroepen bleek de dag van mobilisatie zeer significant later te vallen bij patiënten met postoperatieve trombo-embolische complicaties dan bij patiënten zonder postoperatieve complicaties. (Tabel no. XI, XII, XIII).

In de Rheomacrodex-groep ( $R_{200}$ ) waren de patiënten met postoperatieve trombo-embolische complicaties significant ouder dan de patiënten zonder postoperatieve trombo-embolie (Tabel no. XI). In de andere groepen werden geen aantoonbare leeftijdsverschillen gevonden.

	trombo-embolische complicaties						
	geen			wel			$W_{200}$
	N	x	s	N	x	s	
leeftijd	196	51,4	14	3	70	17	.048
mobilisatie	196	3,35	1,4	3	6	0.	.009

Tabel no. XI: Rheomacrodex-groep ( $R_{200}$ ).

In de Isodex-groep ( $I_{200}$ ) was de duur van de anesthesie significant korter bij de patiënten met postoperatieve trombo-embolische complicaties dan bij patiënten zonder postoperatieve trombo-embolie. Tevens was het aantal trombocyten in deze groep significant lager bij patiënten met postoperatieve trombo-embolische complicaties (tabel no. XII).

trombo-embolische complicaties							
geen				wel			
	N	x	s	N	x	s	W <sub>200</sub>
duur anaesth.	192	112	70	7	71	24	.037
mobilisatie	192	3,4	1,4	7	5,6	1,1	.0006
aantal trom.	192	231	70	7	175	53	.03

Tabel no. XII: Isodex-groep (I<sub>200</sub>).

In de Glucose-Ringer-groep (G-R<sub>150</sub>) was het hemoglobine-gehalte preoperatief significant lager en het hematocriet-gehalte preoperatief zeer significant lager bij patiënten met trombo-embolische complicaties. Tevens bestond er een aanwijzing dat de bezinking na 1 uur, preoperatief gemeten, hoger was bij patiënten met postoperatieve trombo-embolie (Tabel no. XIII)

trombo-embolische complicaties							
geen				wel			
	N	x	s	N	x	s	W <sub>200</sub>
Hb-gehalte	131	8,7	1	16	8,2	1	.049
Ht-gehalte	133	0,43	0,08	16	0,39	0,05	.002
mobilisatie	133	3,3	1,4	16	4,9	1,6	.0003
BSE - 1 uur	130	21	22	16	37	38	.096

Tabel XIII: Glucose-Ringer-groep (G-R<sub>150</sub>).

#### Analyse van de postoperatieve trombo-embolische complicaties.

Bij het analyseren van de frequentie van het optreden van een trombo-embolische complicatie in de postoperatieve fase, werd de volgende tabel samengesteld.

	aantal trombo-embolieën per dag				
	1e	2e	3e	4e	5e post.dag
Rheomacrodex ®	1	2	0	0	0
Isodex ®	1	4	0	0	1
Sol. Gluc-Ringer	3	4	1	2	6
Totaal aantal	5	10	1	2	7

Tabel no. XIV: Dag van optreden van trombo-embolie.

Hieruit kan men concluderen, dat in het onderzoek de meeste trombo-embolische complicaties zich op de eerste en tweede postoperatieve dag voordeden. Daarna daalde de frequentie en een stijging werd dan weer op de vijfde postoperatieve dag waargenomen.

Bij de statistische analyse werden alleen die gevallen betrokken, die zich t/m de vijfde postoperatieve dag manifesteerden. Ondanks dit feit werd iedere patient nog na de vijfde postoperatieve dag klinisch gevolgd, totdat hij uit het ziekenhuis ontslagen werd, met een maximum van 3 weken na de operatie.

Ook in deze latere postoperatieve fase deed zich nog een aantal trombo-embolische complicaties voor.

Op de 9e en 12e postoperatieve dag werden in de Rheomacrodex-groep nog twee gevallen van diepe veneuze trombose ontdekt. In de Isodex-groep werden eveneens twee gevallen van diepe veneuze trombose op de 8e en 14e postoperatieve dag gediagnostiseerd. In het tweede geval ging aan een longembolie op de 8e postoperatieve dag een diepe veneuze trombose vooraf.

Verder deed zich nog in de Isodex-groep op de 9e postoperatieve dag een dodelijk geval van massale longembolie voor, zonder enig verschijnsel van een diepe veneuze trombose. De diagnose werd door obductie bevestigd.

Ook in de controle-groep werden in de latere postoperatieve fase op de 9e en 20e postoperatieve dag twee gevallen van diepe veneuze trombose geconstateerd. Verder werden nog twee gevallen van longembolie op de 7e en 10e postoperatieve dag waargenomen. In het tweede geval kwam de longembolie na een op de 2e postoperatieve dag geconstateerde trombose voor.

	postoperatieve dag	
	trombose	embolie
Rheomacrodex-groep (R <sub>200</sub> )	9e, 12e	—
Isodex-groep (I <sub>200</sub> )	8e, 14e	9e
Glucose-Ringer-groep (G-R <sub>150</sub> )	9e, 20e	7e, 10e

Tabel no. XV. Frequentie van latere trombo-embolie

Bij de verdeling naar geslacht van patient werd de volgende frequentie van trombo-embolische complicaties verkregen.

	aantal trombo-embolieën	aantal patienten
Man	5	152
Vrouw	20	296

Tabel no. XVI: De frequentie van de trombo-embolische complicaties verdeeld naar geslacht

Uit deze tabel blijkt, dat in het onderzoek een hoger aantal trombo-embolische complicaties bij de vrouwen-groep voorkwam, hoewel dit verschil niet statistisch significant was ( $P = .19$ ).

In de volgende tabel wordt de dag van het optreden van de diepe veneuze trombose en/of embolie aangegeven met de localisatie. \*

plaats	Rheomacrodex ®	Isodex ®	Sol. Gluc.-Ringer
Re. bovenbeen	②	—	④ ⑤ ③
Re. onderbeen	—	② ①	② ② ④ ⑤ ⑤ ① ⑤
Li. bovenbeen	①	—	⑤ ④
Li. onderbeen	①	⑤ ② ② ② ② ①	① ② ⑤ ⑤ ⑤
embolie	②	②	①

○ = localisatie

x = postoperatieve dag

Tabel no. XVII: De dag van het optreden en de localisatie van trombo-embolie.

Bij het vergelijken van het klinisch en het Doppler-onderzoek werd gevonden, dat in alle gevallen van postoperatieve diepe veneuze trombose het Doppler-onderzoek overeen kwam met het klinisch onderzoek. Dit betekent echter niet, dat men in alle gevallen uitsluitend op klinische gronden de diagnose diepe veneuze trombose kan stellen. Door het hanteren van de onderzoekregels (zie hoofdstuk V) werd de klinische diagnose schematisch en vaak op zeer geringe klinische verschijnselen gesteld. Als door het Doppler onderzoek het klinisch vermoeden werd bevestigd, werd het geval als een positieve veneuze trombose afgesloten en geregistreerd.

\* De lijn verbindt de gevallen van trombo-embolische complicaties, die zich bij één patiënt hebben voorgedaan.

**Postoperatieve diepe veneuze trombose predisponerende factoren.**

Volgens de gegevens uit de literatuur zou een hogere leeftijd van de patient meer kans op trombose en/of embolie kunnen opleveren. Bij het analyseren van de frequentie van de trombo-embolische complicaties per leeftijdscategorieën werd de volgende tabel samengesteld

leeftijd	aantal patienten	aantal trombo-embolieën
30 t/m 39	108	3
40 t/m 49	140	5
50 t/m 59	103	6
60 t/m 69	100	3
70 t/m 79	69	2
80 of ouder	27	7
	547	26

Tabel no XVIII De frequentie van de trombo-embolie per leeftijdscategorie (Overzicht over het gehele bestand van 550 patienten)

Deze tabel toont een concentratie van de trombo-embolische complicaties in de leeftijdsgroep van 50 t/m 60 jaar. Daarna neemt de frequentie af. Een nieuwe stijging kan men weer in de leeftijdscategorie van 80 jaar en ouder constateren. Bij de verdere analyse van de oudste leeftijdscategorie (80 of ouder) hebben wij het volgende beeld verkregen

behandelingsgroep	aantal patienten	aantal trombo-embolieën
Rheomacrodex-groep	9	1
Isodex-groep	9	1
Sol Gluc -Ringer-groep	9	5

Tabel no XIX Frequentie van de trombo-embolie in de leeftijdscategorie van 80 jaar of ouder

Hieruit blijkt dat het aantal patienten in deze categorie gelijkmatig over alle drie behandelingsgroepen verdeeld was. De frequentie van de trombo-embolische complicaties ligt hier hoger dan in de andere leeftijdscategorieën, met name in de controle-groep (55,6%). De frequentie over het gehele bestand (80 jaar of ouder) ligt bij 26%. Het verschil in de trombosefrequentie tussen de Rheomacrodex- en Isodex-groep en de controle-groep is significant ( $\chi^2 = 6,17$ ,  $P = 0,0457$ ) \*

\* De getallen zijn te klein om definitieve conclusies te kunnen trekken



In de frequentie van het optreden van de postoperatieve diepe veneuze trombose zou het gewicht van de patiënt een belangrijke rol kunnen spelen. In dit onderzoek werd de volgende frequentie per gewichtscategorie aangetroffen.

gewicht in kg.	aantal patiënten	aantal trombo-embolieën
minder dan 49	18	0
50 t/m 59	100	5
60 t/m 69	183	7
70 t/m 79	162	11
80 t/m 89	62	2
90 of meer	22	1
	547	26

Tabel no. XX: De frequentie van de trombo-embolische complicaties per gewichtscategorie.

Het meest frequent kwamen de trombo-embolische complicaties voor in de gewichtscategorie van 50 t/m 79 kg. Bij de zwaardere patiënten nam de frequentie weer af.

Omdat het gewicht alleen weinig informatie geeft over de bouw van de patiënt werd gekeken naar de verhouding lengte-gewicht. Verder werd besloten de analyse van dit probleem in de controle-groep voort te zetten. Alle patiënten met een lichaamsgewicht hoger dan 10% boven het ideale lichaamsgewicht werden als te zwaar gekwalificeerd. De trombosefrequentie in deze categorie werd apart gevolgd.

	normaal gewicht	te zwaar
aantal patiënten	93	41
aantal trombo-embolieën	11	4

Tabel no. XXI: Frequentie van de trombo-embolie bij normale en te zware patiënten.

Het verschil in frequentie van het optreden van een trombo-embolie bij de patiënten met een normaal of te gering lichaamsgewicht ten opzichte van de patiënten die als te zwaar beschouwd werden, was statistisch niet significant.

Bij het volgen van de frequentie van de trombo-embolische complicaties bij patiënten, die vroeger een trombose en/of embolie hebben gehad, werden geen opzienbare uitkomsten aangetroffen. In het onderzoek werden 52 patiënten met een vroegere trombo-embolie betrokken. In vijf gevallen deed zich post-operatief een diepe veneuze trombose en/of embolie voor. Behalve in de Isodex-

groep was het verschil tussen de frequentie in de groepen met of zonder vroegere trombo-embolie niet significant

Als een van de predisponerende factoren van de postoperatieve trombose ontwikkeling werd de maligniteit van de aandoening aangegeven

behandelingsgroep	maligniteit	trombo-embolie
Rheomacrodex-groep	22	0
Isodex groep	26	0
Sol Glucose-Ringer-groep	26	2

Tabel no XXII Frequentie van de trombo-embolieën bij patienten met een maligne aandoening

Ook hier waren de resultaten niet opzienbarend en statistisch niet significant. Bij de verdere analyse werd gezocht naar het verband tussen de anaesthesie- en de frequentie van de trombo embolische complicaties

duur anaesthesie in min	aantal patienten	aantal trombo-embolieën
0 t/m 59	55	6
60 t/m 119	312	12
120 t/m 179	127	7
180 t/m 239	32	1
240 t/m 299	8	0
300 en langer	13	0
	547	26

Tabel no XXIII Frequentie van de trombo-embolie en duur van de anaesthesie

Bij patienten die een operatie hadden ondergaan van langer dan 4 uur kwam de trombo-embolie in de postoperatieve fase in geen enkel geval voor, daar- tegenover deden zich bij een operatie van 2 uur of minder de meeste trombo- embolische complicaties voor

Men is het er over eens, dat de hoeveelheid bloed, die peroperatief toegediend wordt, de rheologische eigenschappen van circulerend bloed zeer nadelig kan beïnvloeden. Dat is ook de reden waarom in alle soortgelijke studies altijd gezocht wordt naar de correlaties tussen de hoeveelheid peroperatief getransfundeerd bloed en de frequentie van optreden van de postoperatieve trombo- embolische complicaties. In dit onderzoek werden de volgende correlaties aangetroffen

hoeveelheid bloed (ml.)	aantal patiënten	aantal trombo-embolieën
geen	382	17
1 t/m 499	5	0
500 t/m 999	102	6
1000 t/m 1499	46	2
1500 t/m 1999	10	1
2000 t/m 2499	2	0
	547	26

Tabel no. XXIV: Frequentie van trombo-embolieën bij patiënten, ingedeeld naar de hoeveelheid getransfundeerd bloed.

Uit deze tabel blijkt, dat de meeste trombo-embolieën voorkwamen bij patiënten die tijdens de operatie geen bloedtransfusie hebben gehad. Een lichte stijging van de frequentie manifesteert zich verder tussen 500 en 1500 ml. getransfundeerd bloed.

Een soortgelijke situatie werd ontdekt bij het zoeken naar de correlaties tussen peroperatief bloedverlies en de frequentie van optreden van een postoperatieve trombo-embolie.

peroperatief bloedverlies (ml.)	aantal patiënten	aantal trombo-embolieën
1 t/m 499	395	20
500 t/m 999	92	4
1000 t/m 1499	33	1
1500 t/m 1999	20	1
2000 t/m 2499	7	0
	547	26

Tabel no. XXV: Verband tussen bloedverlies en de frequentie van de trombo-embolie.

Bij het bestuderen van de invloed van de vroege postoperatieve mobilisatie van de patiënt op de frequentie van optreden van postoperatieve diepe veneuze trombose, werden alleen de patiënten uit de controle-groep aan analyse onderworpen.

dag van postoperatieve mobilisatie	aantal patiënten	aantal trombo-embolieën
1	1	0
2	51	2
3	42	2
4	18	2
5	6	0
6 of later	31	10
	149	16

Tabel no. XXVI: Verband tussen de postoperatieve mobilisatie en frequentie van trombo-embolie.

Hieruit kan men concluderen, dat de vroege postoperatieve mobilisatie van de patiënt geen volledige bescherming biedt, tegen het optreden van de postoperatieve trombo-embolische complicaties, hoewel de kans op een trombo-embolie kleiner is.

#### Complicaties van de behandeling.

Bij het zoeken naar de complicaties, die als gevolg van de behandeling met Rheomacrodex® en/of Isodex® beschouwd zouden kunnen worden, werden het postoperatieve bloedverlies, de hoeveelheid van peroperatief toegediend bloed, de nabloedingen, de allergische reacties, de urineproductie, het ureum- en kreatininegehalte en het aantal trombocyten gevolgd.

De volgende tabel geeft het peroperatief bloedverlies per behandelingsgroep aan.

bloedverlies (ml.)	aantal patiënten		
	Rheomacrodex-groep	Isodex-groep	Sol. Glucose-Ringer-groep
0 t/m 499	135	147	112
500 t/m 999	36	32	25
1000 t/m 1499	16	11	6
1500 t/m 1999	11	4	5
2000 t/m 2499	1	5	1
	199	199	149

Tabel no. XXVII: Preoperatief bloedverlies per behandelingsgroep.

Gezien het feit dat de Rheomacrodex-groep en Isodex-groep een groter aantal patiënten omvatten, zijn de resultaten niet opzienbarend.

Een soortgelijk beeld werd verkregen bij het volgen van de hoeveelheid per-operatief getransfundeerd bloed.

bloedtransfusie (ml.)	aantal patiënten		
	Rheomacrodex- groep	Isodex- groep	Sol. Glucose-Ringer- groep
0 t/m 499	140	142	107
500 t/m 999	37	39	25
1000 t/m 1499	20	12	14
1500 t/m 1999	1	6	3
2000 t/m 2499	1	0	0
	199	199	149

Tabel no. XXVIII: Peroperatieve bloedtransfusie.

Ook hier waren geen verschillen tussen de behandelingsgroepen aantoonbaar.

In alle drie de behandelingsgroepen deed zich een aantal postoperatieve nabloedingen voor in de vorm van een wondhaematoom.

nabloedingen	aantal patiënten		
	Rheomacrodex- groep	Isodex- groep	Sol. Glucose-Ringer- groep
wel	5	2	6
niet	194	197	143
	199	199	149

Tabel no. XXIX: Aantal nabloedingen per behandelingsgroep.

Het grootste aantal nabloedingen werd in de controle-groep geconstateerd, gevolgd door de Rheomacrodex-groep. Het geringste aantal nabloedingen werd in de Isodex-groep waargenomen. Geen van de gevallen van een nabloeding maakte een tweede operatie noodzakelijk.

Het probleem van de allergische reacties na gebruik van diverse dextran-preparaten is uit de literatuur bekend. In dit onderzoek deed zich een geval van een allergische reactie voor in de Isodex-groep. Na het overschakelen van het Isodex-infuus naar fysiologisch zout-infuus verdwenen de symptomen snel. In de Rheomacrodex-groep werd echter niet één geval van een allergische reactie waargenomen.

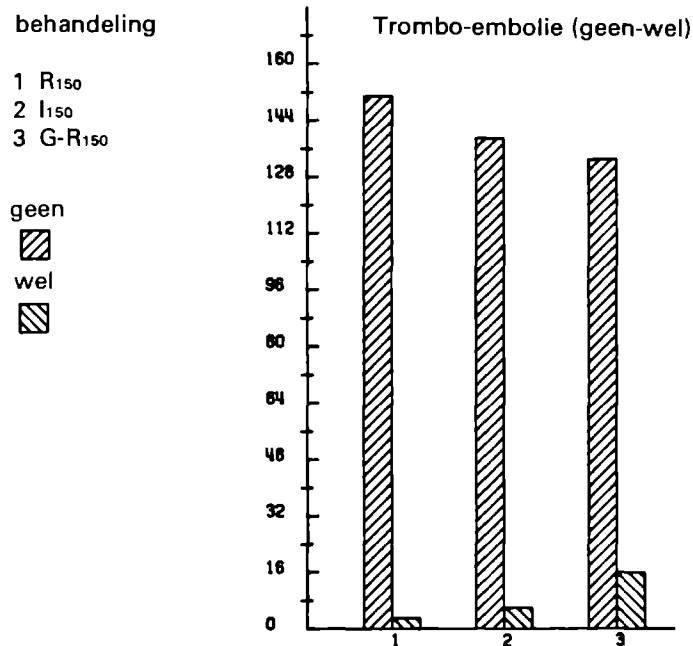
Bij 135 patiënten werd de urineproductie op de 1e postoperatieve dag gemeten. De resultaten waren als volgt:

urineproductie (ml.)	aantal patiënten		
	Rheomacrodex- groep	Isodex- groep	Sol. Glucose-Ringer- groep
0 t/m 999	6	8	7
1000 t/m 1999	29	17	18
2000 t/m 2999	10	16	7
3000 t/m 3999	4	6	5
4000 of meer	1	1	0

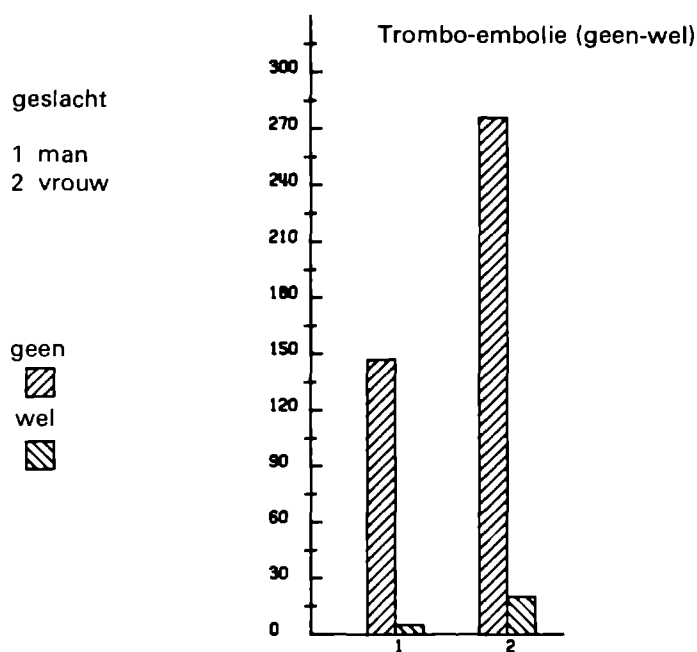
Tabel no. XXX: Urineproductie.

Ook hier waren geen verschillen tussen de behandelingsgroepen aantoonbaar. Geen van de patiënten in de Rheomacrodex- en Isodex-groep toonde post-operatief een anurie.

# Overzicht van verbanden tussen variabelen en frequentie van trombo-embolie



Figuur no. 21.



Figuur no. 22.

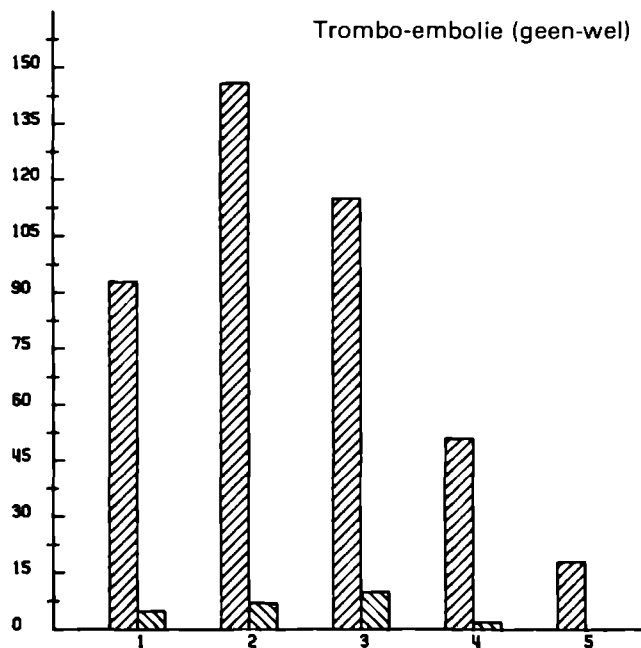
gewicht

- 1 < 60
- 2 60-69
- 3 70-79
- 4 80-89
- 5 > 89

geen



wel



Figuur no. 23.

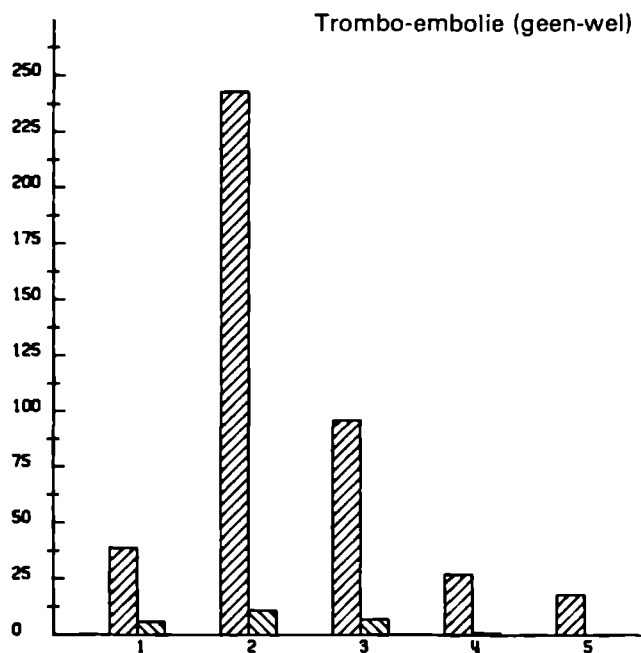
duur  
anaesthesie

- 1 < 1 uur
- 2 1-2 u.
- 3 2-3 u.
- 4 3-4 u.
- 5 > 4 u.

geen



wel



Figuur no. 24.



bloedverlies

- 1 geen
- 2 0-499 ml
- 3 500-999 ml
- 4 1000-1499 ml
- 5 > 1500 ml

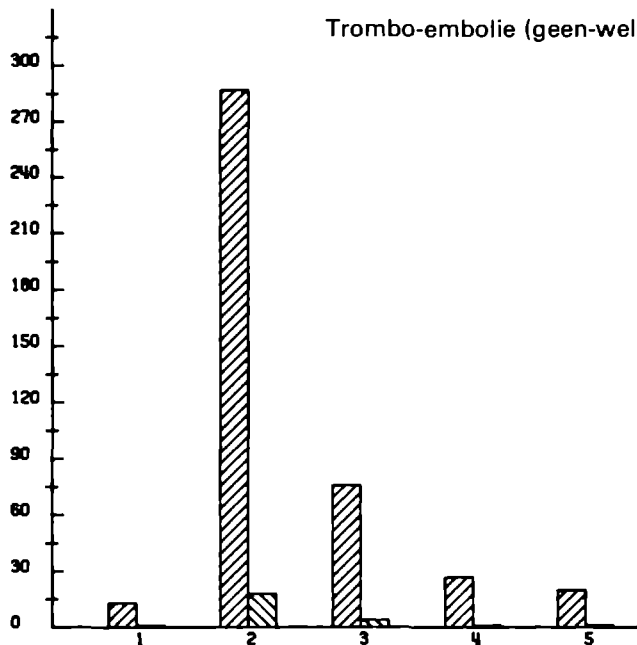
geen



wel



Trombo-embolie (geen-wel)



Figuur no. 25.

bloedtransfusie

- 1 geen
- 2 0-499 ml
- 3 500-999 ml
- 4 1000-1499 ml
- 5 < 1500 ml

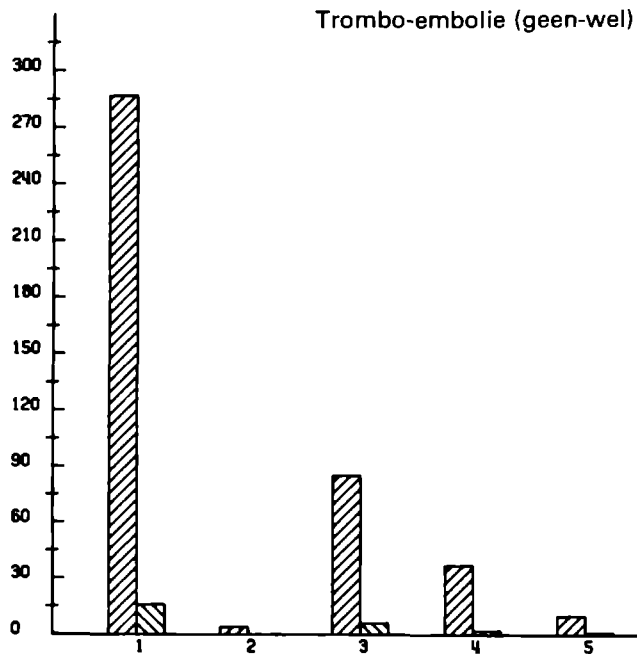
geen



wel



Trombo-embolie (geen-wel)



Figuur no. 26.

BSE-1 pre

- 1 0-49
- 2 50-74
- 3 75-100
- 4 100-124
- 5 125-149

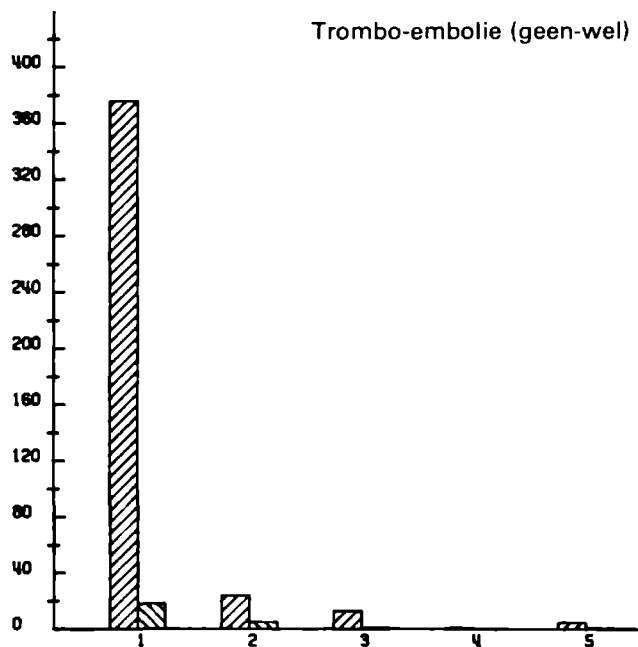
geen



wel



Trombo-embolie (geen-wel)



Figuur no. 27.

BSE-2 pre

- 1 0-49
- 2 50-74
- 3 75-99
- 4 100-124
- 5 125-150
- 6 > 150

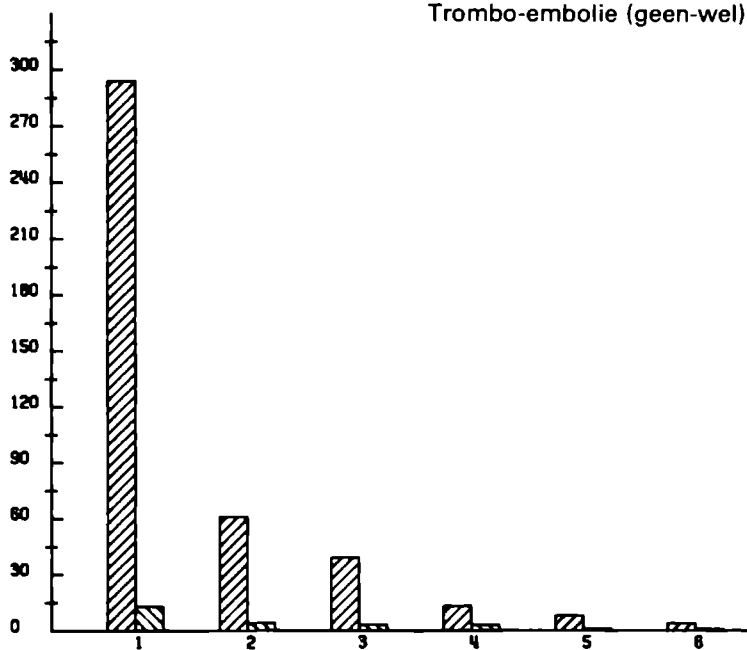
geen



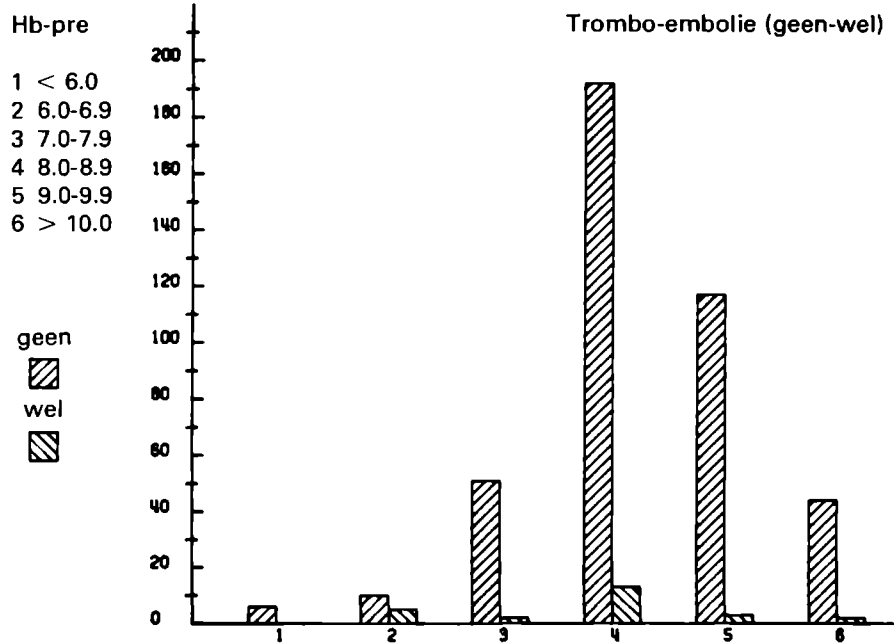
wel



Trombo-embolie (geen-wel)



Figuur no. 28.



Figuur no. 29.



## Discussie.

Doel van dit onderzoek was de effectiviteit van twee dextran-40-preparaten na te gaan bij de profylaxe van postoperatieve diepe veneuze trombose. Algemeen is de veronderstelling, dat tijdens operatie belangrijke veranderingen van de veneuze bloedstroom op het micro- en macrocirculatie-niveau ontstaan (Flanc e a 1968, Hume e a 1970, Jansen 1972). Deze veranderingen zouden aanleiding tot trombosevorming kunnen zijn (zie Hoofdstuk II).

Volgens gegevens uit de literatuur (zie Hoofdstuk III) treedt na intraveneuze toediening van dextran 40 een aanzienlijke verbetering van de veneuze bloedstroom op (Jansen 1972).

De veranderingen van de veneuze bloedstroom werden in dit onderzoek bestudeerd met de Doppler-flow-velocity-detector. De patienten werden onderzocht volgens de techniek, die werd beschreven door Sigel e a (1968).

In een controlled randomised clinical trial werden 550 patienten boven de leeftijd van 30 jaar onderzocht. Aan 201 patienten werd de hypertone oplossing van dextran 40 (Rheomacrodex<sup>®</sup>) toegediend, 199 patienten kregen de isotone oplossing van dextran 40 (Isodex<sup>®</sup>) en de 150 patienten van de controle groep ontvingen Solutio Glucose-Ringer. Met deze proefopstelling werd getracht een antitrombotisch effect van dextran 40 ten opzichte van een neutrale stof aan te tonen. Omdat de antitrombotische werking van dextran 40 nog steeds niet geheel verklaard is, werd besloten twee dextran 40 preparaten te onderzoeken (de hypertone en de isotone oplossing van dextran 40). Zoals in Hoofdstuk III beschreven werd, heeft de hypertone oplossing van dextran 40 een plasma-expansie- en coating-effect. De isotone oplossing zou alleen een coating effect vertonen. Indien met beide dextran preparaten hetzelfde resultaat bereikt kan worden, zou men de voorkeur aan de isotone oplossing van dextran 40 moeten geven, omdat deze niet belastend is voor het cardiovasculaire systeem. Over de dosering van dextran 40 bij de profylaxe van de postoperatieve diepe veneuze trombose bestaat nog geen overeenstemming. De gebruikte doseringen lopen bij de verschillende auteurs sterk uiteen (zie Hoofdstuk III). Bij het onderzoek was het de bedoeling de patienten tijdens operatie en in de vroege postoperatieve periode met dextran 40 tegen trombo-embolische complicaties te beschermen en tegelijkertijd te streven naar vroege mobilisatie. Op

het moment dat de algemene conditie het toeliet werd de patient gemobiliseerd en de toediening van dextran 40 gestaakt. De duur van de immobilisatie werd dus nooit bepaald door de trombose profylaxe, maar alleen door de aandoening die de operatie nodig maakte.

Het stellen van de diagnose van de diepe veneuze trombose met behulp van de Doppler techniek maakte het mogelijk, zowel patienten, die een electieve chirurgische ingreep, alsook hen die een acute chirurgische (grote fracturen) en/of grote orthopaedische ingreep moesten ondergaan in het onderzoek op te nemen.

De frequentie van de gediagnosticeerde postoperatieve diepe veneuze trombose in ons onderzoek lag lager dan de frequenties die in de studies met <sup>125</sup>I-fibrinogeen test zijn aangegeven. Het verschil berust niet alleen op de gevoeligheid van de gevolgde diagnostische methode, maar ook op andere factoren. De leeftijdsgrens voor de opname van de patient in ons onderzoek was laag gekozen (30 jaar). De patienten werden vijf dagen intensief gevolgd en voor de statistische analyse werd de frequentie van diepe veneuze trombose van deze vijfdaagse periode gebruikt. Indien wij ook later opgetreden trombosegevallen zouden meetellen en de leeftijdsgrens voor opname in het onderzoek zouden verhogen, zou de frequentie hoger worden.

In hoeverre de leeftijd bij het ontstaan van de postoperatieve diepe veneuze trombose een rol speelt is niet duidelijk. Algemeen is men ervan overtuigd, dat met het stijgen van de leeftijd van de patient de frequentie van de diepe veneuze trombose toeneemt. Ook uit ons onderzoek is gebleken, dat de leeftijdsgroep van 50 tot 60 jaar een hogere frequentie van de diepe veneuze trombose vertoont, maar de andere gegevens uit de literatuur wijzen er op, dat diepe veneuze trombose ook op zeer jonge leeftijd voorkomt (De Camp e a 1951, Wise e a 1973, Knopfle e a 1974, Sobotka 1975). Daarom is het stellen van een leeftijdsgrens voor het wel of niet toepassen van een of andere vorm van postoperatieve diepe veneuze trombose profylaxe altijd aanvechtbaar.

De duur van de anaesthesie werd in ons onderzoek door het gebruik van dextran 40 niet beïnvloed. De meeste trombo-embolische complicaties deden zich voor na een anaesthesieduur van 30 tot 180 minuten. Bij de patienten met een anaesthesieduur langer dan 4 uur, kwam geen trombo-embolie in de postoperatieve fase voor.

Bij het analyseren van het peroperatieve bloedverlies en de hoeveelheid van peroperatief getransfundeerd bloed werd gevonden, dat dit bloedverlies bij 395 patienten kleiner was dan 500 ml en dat bij 382 patienten geen bloed getransfundeerd werd. In deze twee categorieën die slechts gering bloedverlies leden, deden zich de meeste postoperatieve trombo-embolische complicaties voor.

Het hemoglobine- en hematocrietgehalte waren postoperatief statistisch significant verlaagd in de Rheomacrodex-groep en in mindere mate in de Isodex-groep. Wellicht moet dit verklaard worden door het verdunningseffect van Rheomacrodex.<sup>2</sup>

Zowel de ureum- en kreatinnewaarden in de postoperatieve fase als ook de urine productie (gemeten op de eerste postoperatieve dag) toonden geen signifi-

cante verschillen tussen de behandelingsgroepen. Bij geen enkele patient werd postoperatief een anurie waargenomen. Hieruit menen wij te mogen concluderen, dat bij de met dextran 40 behandelde patienten geen beschadiging van de niertubulus is voorgekomen.

De waarden van de bloedingstijd en stollingstijd waren postoperatief statistisch significant verlengd, maar omdat deze waarden ook postoperatief binnen fysiologische grenzen zijn gebleven, heeft deze verlenging geen enkele klinische betekenis.

Het aantal trombocyten, pre- en postoperatief gemeten toonde geen significante verschillen. Op grond van literatuurgegevens was vermindering van het aantal trombocyten na gebruik van dextran 40 ook niet te verwachten. Er zijn wel aanwijzingen dat dit het geval is, na gebruik van dextranpreparaten met een hoger moleculair gewicht (Nilssen e a 1964).

Bij het vergelijken van de preoperatieve en postoperatieve bezinkingswaarden, werd tegen de verwachting in, het grootste verschil in de Rheomacrodex-groep aangetroffen. De geringste verschillen toonde de controle-groep. Deze bevindingen corresponderen echter niet met die van Fahraeus (1921, 1931). Voor dit feit kunnen wij geen verklaring geven.

Wij zijn er van uitgegaan, dat vroege mobilisatie van de patient een positieve rol bij de postoperatieve trombose profylaxe zou kunnen spelen. Maar ook ons onderzoek (met name de studie van de controle groep) heeft aangetoond dat deze vroege mobilisatie niet voldoende effectief is. Deze conclusie komt overeen met die van Pare (1950).

Er zijn in de literatuur allergische reacties beschreven, die na toediening van een dextran infuus optraden. Men noemt deze reacties 'anafylactoïde', omdat nooit dextran-antistoffen en/of verhoogde histamine spiegels bij de patienten werden waargenomen. Deze anafylactoïde reacties treden al na toediening van kleine hoeveelheden van een dextran infuus op. Alle gegevens uit de literatuur hebben betrekking op dextran 70 (Henley e a 1958, Getzen e a 1963, Shepard e a 1964, Brisman e a 1968, Jansen 1972). Soortgelijke reacties na het toedienen van dextran 40 werden in de literatuur tot nu toe niet beschreven, hoewel men op theoretische gronden een allergische reactie na toediening van dextran 40 niet helemaal uitgesloten mag achten (Gruber 1975). Tijdens ons onderzoek hebben wij de boven beschreven reacties niet waargenomen.

Tenslotte blijft ook in deze studie de vraag waarop het antitrombogeen effect van dextran 40 berust onbeantwoord. Eveneens is de vraag onbeantwoord gebleven of door dextran 40 het aantal postoperatieve dodelijke longembolieën is verminderd. Wel is bewezen dat het aantal postoperatieve trombo-embolische complicaties na toediening van dextran 40 afneemt, maar dit effect kan ook door toepassing van andere maatregelen bereikt worden. Hierbij denkt men aan de coumarine derivaten (Bruzeliuss 1945, Sevitt e a 1959, Tubiana e a 1961, Greep e a 1963, Kuiper e a 1965, Eskeland e a 1966, Skinner e a 1967, Wright 1969, Keeman 1972, Bieger 1974), de lage doses subcutaan heparine (Kakkar e a 1971, Nicolaides e a 1972, Kakkar e a 1972, v Vroonhoven 1974, Kakkar 1975), het

streptokinase (Nilsson e.a. 1962, Kakkar e.a. 1969), de peroperatieve elektrische stimulatie van de kuitspieren (Clark e.a. 1974) en/of passieve oefeningen van de kuitspieren tijdens operatie (Roberts e.a. 1972, Mannucci 1974).

Anderzijds biedt dextran 40 een aantal belangrijke voordelen. Dextran 40 werkt onmiddellijk na toediening en verlengt de bloedingstijd of stollingstijd niet. Laboratoriumcontroles zijn niet nodig. Het feit dat dextran 40 alleen parenteraal kan worden toegediend, speelt in het systeem van de postoperatieve trombose profylaxe nauwelijks een rol, omdat de meeste patiënten toch een intraveneus infuus krijgen.



## Samenvatting en conclusies.

In Hoofdstuk I wordt de problematiek van de postoperatieve diepe veneuze trombose uiteengezet. Er worden drie hoofdpunten onderscheiden:

- 1/ de etiologie;
- 2/ de diagnostiek;
- 3/ de profylaxe.

De etiologie van de diepe veneuze trombose is nog steeds niet duidelijk. De meeste onderzoekers hebben zich bezig gehouden met mogelijke veranderingen van het stollingsmechanisme. Daaruit is de in ons land meest gebruikte vorm van profylaxe, de antistolling met coumarine-derivaten, voortgekomen. Behalve vermindering van het aantal postoperatieve trombo-embolische complicaties bracht de profylaxe met coumarine-derivaten ook een aantal complicaties met zich mee en waarschijnlijk is dit de reden waarom profylaxe met coumarine derivaten in andere landen niet op grote schaal wordt gebruikt. Daar heeft men zich vooral op andere vormen van trombose profylaxe gericht. Van deze andere vormen hebben de profylaxe met diverse dextran preparaten en de lage doses subcutaan toegediende heparine zich een vaste plaats in de kliniek verworven.

Omdat er nog gebrek is aan statistisch bewerkte gegevens over de antitrombotische werking van dextran 40 werd besloten een onderzoek naar de postoperatieve trombose profylaxe met dextran 40 te verrichten. Uit de literatuur is bekend, dat de diagnose van diepe veneuze trombose alleen gebaseerd op klinische gronden, insufficiënt is. Daarom werd als meer objectieve diagnostische methode in deze studie de Doppler techniek gekozen.

In Hoofdstuk II wordt een kort historisch overzicht over de etiologie van de diepe veneuze trombose gegeven met de nadruk op de veranderingen van de veneuze bloedstroom tijdens en kort na de operatie.

Op grond van gegevens uit de literatuur wordt nader ingegaan op de oorzaken van de veneuze bloedstroomvertraging. Deze problematiek wordt eerst op macroscopisch niveau besproken. De factoren, die hier van invloed kunnen zijn worden genoemd.

Vervolgens worden de microscopische veranderingen van de veneuze bloedstroom besproken. Speciale aandacht wordt gevestigd op de rheologische eigenschappen en de suspensie-stabiliteit van het bloed. Het verband tussen de

suspensie-stabiliteit van het bloed en mogelijke trombusvorming wordt aan de hand van de gegevens uit de literatuur belicht

In Hoofdstuk III worden de eigenschappen van dextran 40 beschreven. Hierbij wordt aandacht besteed aan de volgende punten

- 1/ de chemische structuur van dextran,
- 2/ het plasma volume expansie effect,
- 3/ het haemodynamische effect,
- 4/ het 'anti-sludge' effect,
- 5/ de invloed op haemostase,
- 6/ het metabolisme en de eliminatie,
- 7/ de antigene werking

Verder wordt in Hoofdstuk III een overzicht gegeven van de resultaten van de experimentele en klinische studies m b t de antitrombotische werking van diverse dextran-preparaten. In dit gedeelte wordt op de bestaande controversiële meningen gewezen. Deze meningsverschillen zijn ten dele te verklaren door het feit, dat verschillende auteurs verschillende dextran preparaten op zeer verschillende wijze toepasten. Ook speelt de methode, waar op de diagnose diepe veneuze trombose wordt gesteld een belangrijke rol.

In Hoofdstuk IV wordt een beschouwing over de diagnostiek van de diepe veneuze trombose gegeven. De diagnostische methoden, die op het ogenblik in de kliniek in gebruik zijn, worden kritisch besproken. Verder wordt de toegepaste Doppler techniek beschreven. Hierbij wordt de aandacht gevestigd op het principe en een beschrijving gegeven van de gebruikte apparatuur en op de gang van het onderzoek. Aan de hand van eigen ervaring wordt de klinische toepassing van de Doppler-techniek kritisch beschouwd.

In Hoofdstuk V wordt het patiëntenmateriaal besproken. Het onderzoek werd in samenwerking met de Mathematisch-Statistische Advies Afdeling van de Katholieke Universiteit te Nijmegen voorbereid en in de periode van 1 september 1973 tot 31 mei 1974 op de chirurgische afdeling van het Sint Joseph Ziekenhuis te Eindhoven uitgevoerd.

In de controlled clinical trial werden drie groepen patiënten samengesteld.

1e groep 199 patiënten die met Rheomacrodex \* (hypertone oplossing van dextran 40) behandeld werden.

2e groep 199 patiënten die met Isodex \* (isotone oplossing van dextran 40) behandeld werden.

3e groep 149 patiënten, die met Solutio Glucose-Ringer werden behandeld (deze groep vormde de controlegroep patiënten).

Aan opname in het onderzoek werd een aantal voorwaarden gesteld.

- 1) een leeftijd van 30 jaar of ouder,
- 2) het ondergaan van een electieve of een acute operatie onder algemene narcose op het gebied van algemene chirurgie, orthopaedie, urologie of gynaecologie.

Tevens werd een aantal contra-indicaties voor opname in het onderzoek vastgesteld. De patiënten met cardiale klachten, posttrombotisch veneus syndroom en de patiënten met acute of chronische nier-insufficiëntie werden buiten het onderzoek gehouden.

Verder wordt in dit hoofdstuk uiteengezet welke klinische en laboratorium gegevens van de patienten werden geregistreerd

In Hoofdstuk VI worden de resultaten van het onderzoek vermeld. Met de toets van Kruskal-Wallis en met de toets van Wilcoxon worden de verschillen tussen de achtergrondvariabelen, preoperatief gemeten, bestudeerd. Het bleek dat de groepen goed vergelijkbaar zijn. Daarna werden verschillen in de achtergrondvariabelen pre- en postoperatief, gemeten aangetoond. Met dezelfde toetsingsprocedure wordt de invloed gevolgd die Rheomacrodex<sup>®</sup> en Isodex<sup>®</sup> postoperatief gemeten, uitoefenen op de achtergrondvariabelen. In het onderzoek werden 199 patienten behandeld met Rheomacrodex<sup>®</sup>. In deze groep werden bij 3 patienten postoperatieve trombo-embolische complicaties geconstateerd. In de Isodex-groep van 199 patienten, werden 7 patienten gevonden, die postoperatief een trombo-embolische complicatie doormaakten. De controlegroep, die met Solutio Glucose-Ringer behandeld werd, omvatte 149 patienten, van wie er 16 een trombo-embolische complicatie in de postoperatieve fase kregen. Vastgesteld werd, dat in de controlegroep significant meer trombo-embolische complicaties voorkwamen dan in de Rheomacrodex-groep ( $P=0.035$ ). Verder bestond de aanwijzing dat er meer trombo-embolische complicaties in de controlegroep voorkwamen dan in de Isodex-groep ( $P=0.053$ ). Tussen de Rheomacrodex-groep en de Isodex-groep was statistisch geen significant verschil in de frequentie van de postoperatieve trombo-embolische complicaties aantoonbaar.

In alle drie behandelingsgroepen deden zich postoperatief nabloedingen voor in de vorm van een wondhematoom. In de Rheomacrodex-groep werden 5 nabloedingen, in de Isodex-groep 2 nabloedingen en in de controle-groep 6 nabloedingen waargenomen. Geen van deze nabloedingen maakte een tweede operatie noodzakelijk.

In de Rheomacrodex-groep en Isodex-groep werden geen neven-effecten van dextran 40 waargenomen.

In Hoofdstuk VII wordt aan de hand van de eigen resultaten en de gegevens uit de literatuur een discussie gevoerd.

#### **De belangrijkste conclusies uit het onderzoek luiden als volgt.**

- 1/ de effectiviteit van de hypertone oplossing van dextran 40 - Rheomacrodex<sup>®</sup> - bij de profylaxe van de postoperatieve diepe veneuze trombose is statistisch significant,
- 2/ de effectiviteit van de isotone oplossing van dextran 40 - Isodex<sup>®</sup> - bij de profylaxe van de postoperatieve diepe veneuze trombose is niet statistisch significant maar er is een duidelijke aanwijzing dat ook Isodex<sup>®</sup> een belangrijk antitrombotisch effect heeft, omdat Isodex<sup>®</sup> isotoon is verdient dit preparaat bij hartpatienten met neiging tot overvulling de voorkeur,
- 3/ screening met de Doppler-flow-velocity-detector op postoperatieve diepe veneuze trombose bij operatiepatienten is in de kliniek bruikbaar en is betrouwbaarder dan het klinisch-fysisch diagnostisch onderzoek.



## Summary.

Between the years 1846 and 1856 Virchow constructed the whole doctrine of thromboembolism upon the basis of anatomical, experimental and clinical investigations. Virchow enunciated the three factors predisposing to thrombosis to increase blood coagulability, vessel wall injury, and blood stasis. In the history of the thrombosis investigation the attention of the majority of the investigators was concentrated on the increasing intravascular clotting tendency and the changes in the vessel wall.

At the turn of the century Aschoff demonstrated experimentally the importance of the blood stasis and the quality of venous flow for the initiation and development of venous thrombosis.

In 1921 Fahraeus suggested that suspension stability of the blood plays a very important role in the venous flow changes. Fahraeus divided all venous thrombi in two groups:

- 1) coagulatory thrombi,
- 2) agglutinary thrombi.

The second group, the agglutinary thrombi, is seen as the result of the intravascular aggregation and agglutination.

Fahraeus's theory was later supported by Knisely and coworkers. On the hand of the experimental and clinical studies in 1947 and 1961 Knisely pointed out that in patients diagnosed by practising physicians as having a wide variety of pathologic conditions and diseases 'we have seen the blood cells agglutinated into masses. This changed the blood from its normal, relatively fluid state, to a circulating sludge'. Knisely concluded that the agglutinations of red cells followed by settling may be mechanism which operate in the formation of some kinds of thrombi.

In the present study we used in the prevention of the postoperative deep venous thrombosis the anti-agglutinating effect of low-molecular weight dextran.

In a controlled randomised clinical trial in the period of 1973-1974 was studied the effect of dextran 40 – Rheomacrodex<sup>®</sup> (hypertonic solution of dextran 40) as well as Isodex<sup>®</sup> (isotonic solution of dextran 40) – in order to prevent postoperative deep vein thrombosis. This clinical trial was conducted in 550 patients.

undergoing general, orthopaedic, urological and gynaecological surgery 201 patients received Rheomacrodex ®, 199 patients received Isodex ® and 150 patients formed the control group receiving only Glucose-Ringer solution

	number of patients within groups		
	Rheomacrodex group	Isodex group	Control group
general surgery	69	81	60
orthopaedy	20	16	19
urology	50	43	28
gynaecology	48	45	37
other operations	14	14	6
	201	199	150

Tabel no 1 Number of patients within groups

There was 500 ml of the solution administrated at the beginning of operation and daily during postoperative phase until mobilisation of the patient

The incidence of the postoperative deep vein thrombosis was diagnosed by physical examination and the ultrasound Doppler-flow-technique, described by Sigel and coworkers in 1968

A highly significant reduction in the incidence of the postoperative deep venous thrombosis was observed in the Rheomacrodex-group as compared to the control-group of patients The incidence of the postoperative deep vein thrombosis being 1,5% in Rheomacrodex-group, 3,5% in Isodex-group and 10,5% in the control-group

	number of patients	number of thromboembolic complications
Rheomacrodex-group	201	3
Isodex-group	199	7
Glucose-Ringer-Group	150	16

*Rheomacrodex-group x Control-group* ( $\chi^2 = 8,52$ ,  $P = 0,0035$ )

*Isodex-group x Control-group* ( $\chi^2 = 3,72$ ,  $P = 0,053$ )

Tabel no 2 Incidence of postoperative thrombo-embolic complications

By further statistic analysis of the preoperative and postoperative conditions of the patients we tried to find out if there were any characteristics of importances, which could influence the effect of dextran 40 in preventing postoperative thromboembolism or any important influence of the effect of dextran 40 on the postoperative condition of the patient

We did not find statistically significant differences in the operation time within the groups

	operation time (min)	
	average	S D (standard deviation)
Rheomacrodex-group	104 min	63
Isodex-group	110 min	69
Glucose-Ringer-solution	96 min	51

Tabel no 3 Operation time

The dextran 40 had no further significant influence on the amount of blood loss during operation

	blood loss (ml)	
	average	S D
Rheomacrodex-group	443 ml	461
Isodex-group	419 ml	543
Glucose-Ringer-group	391 ml	502

Tabel no 4 Peroperative blood loss

These results corresponded with the amount of peroperatively transfused blood

	blood transfusion (ml)	
	average	S D
Rheomacrodex-group	256 ml	418
Isodex-group	240 ml	415
Glucose Ringer group	225 ml	450

Tabel no 5 Peroperative blood transfusion

We saw no significant difference between low-molecular-weight dextran groups and the control-group.

By further statistic analysis of the preoperative and postoperative state of the patient we have found the decrease tendency of haemoglobin and haematocrit values.

	haemoglobin (mmol/l)			
	preoperative		postoperative	
	average	S.D.	average	S.D.
Rheomacrodex-group	8,8	1,0	7,8	0,9
Isodex-group	8,7	1,0	8,1	0,9
Glucose-Ringer-group	8,7	1,0	8,1	0,9

(P = 0,004)

Tabel no. 6: Haemoglobin values.

	haematocrit (0, ... 1/l)			
	preoperative		postoperative	
	average	S.D.	average	S.D.
Rheomacrodex-group	0,42	0,04	0,38	0,05
Isodex-group	0,42	0,04	0,39	0,04
Glucose-Ringer-group	0,42	0,05	0,39	0,04

(P = 0.015)

Tabel no. 7: Haematocrit values.

In bot cases we found statistically significant difference between the Rheomacrodex-group and control-group.

Following clotting time within the groups we found the prolongation of the clotting time in the Rheomacrodex-group and Isodex-group in the postoperative phase.



	clotting time (sec.)			
	preoperative		postoperative	
	average	S.D.	average	S.D.
Rheomacrodex-group	370	80	410	80
Isodex-group	360	80	390	80
Glucose-Ringer-group	370	80	380	80

(P < 10<sup>-4</sup>)

Tabel no. 8: Clotting time

This difference between the Rheomacrodex-group and the control-group has been highly significant, between the Isodex-group and the control-group statistically significant.

The same tendency showed the bleeding time in the postoperative phase.

	bleeding time (sec.)			
	preoperative		postoperative	
	average	S.D.	average	S.D.
Rheomacrodex-group	93	40	105	44
Isodex-group	97	44	100	42
Glucose-Ringer-group	94	45	92	35

(P = 0.0007)

Tabel no. 9: Bleeding time.

The bleeding time in the Rheomacrodex-group has been highly significant prolonged. The difference between Isodex-group and the control group was statistically significant. We think without any clinical importance.

Checking up the preoperative and postoperative count of platelets within the groups we have got the following results.

	platelets count (. . . x 10 <sup>9</sup> /l)			
	preoperative		postoperative	
	average	S.D.	average	S.D.
Rheomacrodex-group	240	70	230	70
Isodex-group	230	70	230	70
Glucose-Ringer-group	250	100	240	80

Tabel no. 10: Platelets count.

As seen from this tabel there were no significant differences in the preoperative and postoperative counts of platelets.

Further more there were no changes in the preoperative and postoperative values of ureum and kreatinine levels and the urine production.

The number of postoperative bleeding complications was in Rheomacrodex-group 5, in the Isodex-group 2 and in the control group 6. We did not observe any other side effects of dextran 40 during the entire period of treatment.

These results demonstrate that the low-molecular-weight dextran in the prophylaxis of the postoperative deep vein thrombosis is highly effective and in view of the absense of side effects perhaps safer than classical anticoagulants.

- Aberg, B, W L Bloom en E Hansson (1961)*, Gastro-intestinal excretion of dextran – C<sup>14</sup> Acta Physiol Scand 52, 188
- Adelson, E, W H Crosby en W H Roeder (1955)*, Further studies of a hemostatic defect caused by intravenous dextran J Lab Clin Med 45, 441
- Ahlberg, A, G Nylander, B Robertson, S Cronberg en I M Nilsson (1967)*, Dextran in prophylaxis of thrombosis in fractures of the hip Acta Chir Scand Suppl 387, 83
- Angrist, A (1966)*, Phlebothrombosis and pulmonary embolism New York J Med 66, 493
- Arturson, G en G Wallenius (1964)*, The intravascular persistence of dextran different molecular sizes in normal humans Scand J Clin Lab Invest 16, 76
- Arturson, G, K Granath, L Thoren en G Wallenius (1964)*, The renal excretion of low molecular weight dextran Acta Chir Scand 127, 543
- Aschoff, L (1912)*, Thrombose und Sandbankbildung Beitr Path Anat 52, 205
- Aschoff, L (1912)*, Ueber den Aufbau des Thrombus Deutsch med Wchsch 38, 2057
- Atkins, P en L A Hawkins (1965)*, The diagnosis of deep vein thrombosis in the legs using <sup>125</sup>I – fibrinogen Lancet II, 1217
- Bailey, G, R L Strub, R C Klein en J Salvaggio (1967)*, Dextran-induced anaphylaxis J A M A 200, 185
- Bergentz, S E, L E Gelin, C M Rudenstam en B Zederfeldt (1961)*, Indications for the use of low viscous dextran in surgery Acta Chir Scand 122, 343
- Bergentz, S E, O Eiken en I M Nilsson (1961)*, The effect of dextran of various molecular weight on the coagulation in dogs Thromb Diath Haemorrh 61, 15
- Bergentz, S E, T Falkheden en S Olson (1965)*, Diuresis and urinary viscosity in dehydrated patients Ann Surg 161, 582
- Bieger, R (1974)*, De medicamenteuze behandeling van de veneuze trombose van het been Academisch proefschrift
- Bigelow, W G, R O Heimbecker en R C Harrison (1949)*, Intravascular agglutination / sludged blood I, vascular stasis and sedimentation rate of the blood in trauma Arch Surg 59, 667
- Bingham, E C en R R Roepke (1944)*, The fluidity of whole blood at 37°C J Gen Physiol 28, 131
- Bingham, E C en R R Roepke (1944)*, The rheology of the blood J Gen Physiol 28, 79
- Bizzozzero, J (1882)*, Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes Virchows Arch Path Anat 90, 261
- Bloom, W L, D S Harmer, M F Bryant en S S Brewer (1964)*, Coating of vascular surface and cells Proc Soc Exp Biol Med 115, 384
- Bonnar, J en J Walsh (1972)*, Prevention of thrombosis after pelvic surgery by British Dextran 70 Lancet I, 615
- Borgstrom, S, T Greitz, W v d Linden, J Molin en I Rudics (1965)*, Ascending phlebography in fresh thrombosis of the lower limb Amer J Rontgenol 94, 207
- Brisman, R, L C Parks en J A Haller (1968)*, Anaphylactoid reactions associated with the clinical use of dextran 70 J A M A 204, 824
- Brisman, R, L C Parks en J A Haller (1971)*, Dextran prophylaxis in surgery Ann Surg 174, 137
- Bronge, A, S Dahlgren en B Lindquist (1971)*, Prophylaxis against thrombosis in femoral neck fractures Acta Chir Scand 137, 29
- Browse, N L (1972)*, The <sup>125</sup>I – fibrinogen uptake test Arch Surg 104, 160
- Browse, N L (1974)*, The value of clinical signs in the diagnosis of deep vein thrombosis Venous Diseases / American European Symposium on Venous Diseases, Montreux 1974/ Bruzelius, S (1945), Dicoumarin in clinical use Acta Chir Scand Suppl 100
- Burton, A C (1972)*, Physiology and biophysics of the circulation Year Book Medical Publishers

Bydeman, S (1969), Prevention and therapy of thromboembolic complications with dextran Progr Surg 7, 114

Bydeman, S (1970), Properties and indications for the use of dextran Middle East J Anaesth 2, 1

Calnan, J S, S Kountz, B L Pentecost, J P Shillingford en R E Steiner (1964), Venous obstruction in the aetiology of lymphoedema praecox Brit Med J 2, 221

Carbone, J V, F W Furth, R Scotten W H Crosby (1954), An hemostatic defect associated with dextran infusion Proc Soc Exp Biol Med 85, 101

Chien, S (1972), Present state of blood rheology Proceedings of International Symposium on Hemodilution S Karger, Basel 1972

Christophersen, E B, A G May, J A De Weese en Ch G Rob (1966), The hemodynamics effect of low molecular weight dextran in arteries with critical stenosis during acute hemorrhage Surgery 60, 402

Clark, W B, A B MacGregor, R J Prescott en C V Ruckley (1974), Pneumatic compression of the calf and postoperative deep vein thrombosis Lancet II, 5

Collins, J A, A Braitberg en H R Butcher (1973), Changes in lung and body weight and lung water content in rats treated for hemorrhage with various fluids Surgery 73, 401

Coon, W W en F A Collier (1959), Some epidemiologic considerations of thrombo embolism Surg Gynec Obstet 109, 487

Crane, Ch (1957), Deep venous thrombosis and pulmonary embolism New Engl J Med 257, 147

Cronenberg, S, B Robertson, I M Nilsson en J E Nihlen (1966), Suppressive effect of dextran on platelet adhesiveness Thromb Diath Haemorrh 16, 384

Cruveilhier, J (1835), Anatomie Pathologique du Corps Humain J B Baillière, Paris 1835

Darke, S G (1972), Ilio – femoral venous thrombosis after operations on the hip J Bone and Joint Surg 54, 615

Data, J L en A S Nies (1974), Dextran 40 Ann Int Med 81, 500

De Bakey, M E (1954), A critical evaluation of the problem of thromboembolism Int Abstr Surg 98, 1

DeCamp, P T, A Ochsner en M E DeBakey (1951), Thrombo-embolism in children Ann Surg 133, 611

Deuvaert, F E, J R Dmochowski en N P Couch (1973), Positional factors in venous impedance plethysmography Arch Surg 106, 53

Dmochowski, J R, D F Adams en N P Couch (1972), Impedance measurement in the diagnosis of deep venous thrombosis Arch Surg 104, 170

Doran, F S A, M Drury en A Sivyer (1964), A simple way to combat the venous stasis in the lower limbs during surgical operations Brit J Surg 51, 486

Duhn, I en E Eriksson (1968), Plethysmographic diagnosis of deep venous thrombosis of the leg Acta Chir Scand Suppl 398, 33

Dyde, J A en A N Bethel (1968), The effect of intermittent positive-pressure respiration on the speed of blood-flow in the deep veins of the lower limb Brit J Surg 55, 917

Eberth, J C en C Schimmelbusch (1886), Experimentelle Untersuchungen über Thrombose Virchows Arch Path Anat 103, 39, 105, 331, 105, 456

Eriksson, E (1968), Plethysmographic studies of venous diseases of the legs Acta Chir. Scand Suppl 398

Eisenhart, Ch, M Hastay en W A Wallis (1947), Selected techniques of statistical analysis Mc Graw-Hill Book Comp, Inc, New York

Engeset, J, A L Stalker en N A Matheson (1966), Effects of dextran 40 on erythrocyten aggregation Lancet I, 1124

Ernst, C B, W J Fry, R O Kraft en M S DeWeese (1964), The role of low molecular weight dextran in the management of venous thrombosis Surg Gynec Obstet 119, 1243

Eskeland, G, K Solheim en F Skjorten (1966), Anticoagulant prophylaxis, thromboembolism and mortality in elderly patients with hip fractures Acta Chir Scand 131, 16

Evans, D S (1970), The early diagnosis of deep-vein thrombosis by ultrasound Brit J Surg 57, 726

Evarts, C M en E I Feil (1970), The influence of low molecular weight dextran on venous thrombosis following elective hip surgery J A M A 212, 872

Evarts, C M en E I Feil (1971), Prevention of thromboembolic diseases after elective surgery of the hip J Bone and Joint Surg 53, 1271

Fahraeus, R (1921), The suspension stability of the blood Acta Med Scand 55,1

Fahraeus, R en T Lindquist (1931), The viscosity of the blood in narrow capillary tubes Amer J Physiol 96, 562

Flanc, C, V V Kakkar en M B Clarke (1968), The detection of venous thrombosis of the legs using <sup>125</sup>I – labelled fibrinogen Brit J Surg 55, 742

Folkow, B en E Neil (1971), Circulation Oxford University Press

Fowler, N O (1962), Plasma substitutes Handbook of physiology I, 63

Frawley, J P, C P Artz en J M Howard (1955), Plasma retention and urinary excretion of dextran and modified fluid gelatin in combat casualties Surgery, 37, 384

Friman-Dahl, J (1935), Postoperative Röntgenuntersuchungen Acta Chir Scand Suppl 36

Gallus, A S, J Hirsh en M Gent (1973), Relevance of preoperative and postoperative blood tests to postoperative leg-vein thrombosis Lancet II, 805

Gazzaniga, A B, D I Will, J B Shobe, J I Eisenman en M E Morton (1974), <sup>125</sup>I – fibrinogen uptake and bilateral impedance rheography Arch Surg 108, 66

Gelin, L E (1957), Intravascular aggregation and capillary flow Acta Chir Scand 113, 463

Gelin, L E (1961), Disturbance of the flow properties of blood and its counteraction in surgery Acta Chir Scand 122, 287

Gelin, L E (1961), Effect of low viscous dextran in the early postoperative period Acta Chir Scand 122, 333

Gelin, L E, E Persson en B Zederfeldt (1961), Influence of low molecular weight dextran on the electrolyte balance in healthy subjects Acta Chir Scand 122, 329

Gelin, L E en O K A Thorsén (1961), Influence of low viscous dextran on peripheral circulation in man Acta Chir Scand 122 303

Gelin, L E, K Korsan Bengtsen, J Ygge en B Zederfeldt (1961), Influence of low viscous dextran on the hemostatic mechanism Acta Chir Scand 122, 324

Gelin, L E en B Ingelman (1961), Rheomacrodex – a new dextran solution for theological treatment of impaired capillary flow Acta Chir Scand 122, 294

Getzen, J H en W Speiggle (1963), Anaphylactic reaction to dextran Arch Int Med 112, 168

Gibbs, N M (1957), Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest Brit J Surg 45, 209

Gordon-Smith, I C, L P LeQuesne, P J Drundy, J F Newcombe en F J Bramble (1972), Controlled trial of two regimes of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis Lancet I, 1133

Greep, J M, E E Martis, P P H v Alkemade en J E Prinsen (1963), Trombose-preventie met anticoagulantia Ned T Geneesk 107, 2085

Gronwall, A en B Ingelman (1944), Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr Acta Physiol Scand 7, 97

Gruber, U F (1969), Blood replacement Springer-Verlag Berlin

Gruber, U F (1975), Dextran and the prevention of postoperative thromboembolic complications Surg Clin N Amer 55, 679

Gurewich, V en D P Thomas (1965), Pathogenesis of venous thrombosis in relation to its prevention by dextran and heparin J Lab Clin Med 66, 604

Hall Book, T en S Gottlin (1971), Strain gauge plethysmography and phlebography in the diagnosis of deep venous thrombosis Acta Chir Scand 137, 37

Hartshorn, J W S, S N Teale en M Faiz (1969), Dextran 75 and postoperative phlebitis Arch Surg 98, 694

Heath, M L, M D Vickers en D Dunlap (1969), A comparison of Macrodex and stored blood as replacement for blood loss during planned surgery Brit J Anaesth 41, 816

Heeres, S G (1963), Over de invloed van plasmasubstituten op de suspensiestabiliteit en de viscositeit van het bloed Academisch proefschrift, Groningen

- Henley, E E, J J McPhaul en S N Albert (1958), Anaphylactic reaction to dextran Med Ann DC 27, 21
- Hint, H (1968), The pharmacology of dextran and the physiological background for the clinical use of Rheomacrodex and Macrodex Acta Anaesth Belg 19, 119
- Hirst, A E, I Gore, K Tanaka, I Samuel en I Krishtumki (1965), Myocardial infarction and pulmonary embolism Arch Pathol 80, 365
- Hodgson, D C (1964), Venous stasis during surgery Anaesthesia 19, 96
- Howard, J M, C T Teng en R K Loeffler (1956), Studies of dextrans of various molecular sizes Ann Surg 143, 369
- Hume, M, S Seviatt en D P Thomas (1970), Venous thrombosis & Pulmonary embolism Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts
- Hunt, P S en T S Reeve (1967), Experimental arterial thrombus prevention and renal function in sheep after infusion with low molecular weight dextran and dextran 70 000 Ann Surg 166, 51
- Jacobaeus, U (1957), Studies on the effect of dextran on the coagulation of blood Acta Med Scand Suppl 322
- Jansen, H (1972), Postoperative thromboembolism and its prevention with 500 ml dextran given during operation Acta Chir Scand Suppl 427
- Johnsson, S R, S Bydgeman en R Eliasson (1968), Effect of dextran on postoperative thrombosis Acta Chir Scand Suppl 387
- Just-Viera, J O en G H Yeager (1963), Prevention of thrombosis in the inferior vena cava Surg Gynec Obstet 117, 271
- Just-Viera, J O en G H Yeager (1964), Protection from thrombosis in large veins Surg Gynec Obstet 118, 354
- Kabat, E A en D Berg (1953), Dextran – an antigen in man J Immunol 70, 514
- Kabat, E A en A E Bezer (1958), The effect of variation in molecular weight on the antigenicity of dextran in man Arch Biochem Biophys 78, 306
- Kakkar, V V, C Flanc, C T Howe, M O'Shea en P T Flute (1969), Treatment of deep vein thrombosis Brit Med J 1, 806
- Kakkar, V V, C Flanc, M O'Shea, P T Flute, C T Howe en M B Clarke (1969), Treatment of deep-vein thrombosis with streptokinase Brit J Surg 56, 178
- Kakkar, V V, J T G Renney, A N Nicolaidis, J R Friend en M B Clarke (1970), <sup>125</sup>I – labelled fibrinogen test adapted for routine screening for deep vein thrombosis Lancet I, 540
- Kakkar, V V, A N Nicolaidis, E S Field, P T Flute, S Wessler en E T Yin (1971), Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis Lancet II, 669
- Kakkar, V V, J Spindler, P T Flute, T Corrigan, D P Fossard, R Q Crellin, S Wessler en E T Yin (1972), Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery Lancet II, 101
- Kakkar, V V (1972), The diagnosis of deep-vein thrombosis using the <sup>125</sup>I – fibrinogen test Arch Surg 104, 152
- Kakkar, V V (1975), Deep-vein thrombosis Circulation 51, 8
- Keeman, J N (1972), Tromboseprophylaxe in de heelkunde Academisch proefschrift, Amsterdam
- Kendall, M G en B Babington-Smith (1954), Tables of random sampling numbers Cambridge University Press
- Kilman, W J, J A Waldhausen en H B Shumacker (1967), Effects of low molecular weight dextran on peripheral blood flow with controlled cardiac output Ann Surg 166, 190
- Knisely, M H, E H Bloch, T S Eliot en L Warner (1947), Sludged blood Science 106, 431
- Knisely, M H, L Warner en F Harding (1960), Ante-mortem settling Angiology 11, 535
- Knisely, M H (1961), The settling of sludge during life Acta Anat Suppl 41
- Knopfle, G, H Fichsel en B Schmitz-Arens (1974), Thrombose der tiefen Bein- und Beckenvenen im Kindesalter Mschr Kinderheilk 122, 343
- Kookenberg, L J L (1962), Experimental use of Macrodex as a prophylaxis against post-operative thrombo-embolism Bull Soc Int Chir 21, 501

Kuijper, P J en G H W Leeksa (1965), Profylaxe van veneuze trombo-embolische complicaties met behulp van anticoagulantia Ned T Geneesk 109, 1480

Lambie, J M, D C Barber, D P Dhall en N A Matheson (1970), Dextran 70 in prophylaxis of postoperative venous thrombosis Brit Med J 2, 144

Lambie, J M, R G Mahaffy, D C Barber, A M Karmody, M M Scott en N A Matheson (1970), Diagnostic accuracy in venous thrombosis Brit Med J 1, 142

Langdell, R D, E Adelson, F W Furth en W H Crosby (1958), Dextran and prolonged bleeding time J A M A 166, 346

Langsjoen, P H en A R Murray (1971), Treatment of postsurgical thromboembolic complications J A M A 218, 855

Lorenz, D (1965), Zur Prophylaxe und Therapie der postoperativen Thromboembolie in Deutschland Langenbecks Arch Klin Chir 313, 61

Mannucci, P M (1974), Mechanical and chemical means of prevention 5th International Congress of Phlebology, Milan, Italy

Matheson, N A, D R Harper, A J Hedley en T T Irvin (1965), Effect of low molecular weight dextran on postoperative renal function Lancet I, 779

Matheson, N A en J W Robertson (1966), Effects of dextran 40 on postoperative renal hemodynamics Lancet II, 251

Matheson, N A (1966), Effect of dextran 40 on urine flow Postgr Med J 42, 457

Matheson, N A (1968), Clinical aspects of dextran Acta Anaesth Belg 19, 157

Matheson, N A (1968), Dextran 40 and kidney function Acta Anaesth Belg 19, 165

Matis, P (1968), Postoperative anticoagulant therapy Clin Obst Gynec 11, 281

Maunsbach, A B, S C Madden en H Latta (1962), Light and electron microscopic changes in proximal tubules of rats after administration of glucose, mannitol, sucrose or dextran Lab Invest 11, 421

Maurer, P H (1953), Dextran, an antigen in man Proc Soc Exp Biol Med 83, 879

McLachlin, A D, J A McLachlin, T A Jory en E G Rawling (1960), Venous stasis in the lower extremities Ann Surg 152, 678

McLachlin, A D, J A McLachlin en W K Stavaky (1962), Venous stasis in the lower extremities – an evaluation of early ambulation Canad J Surg 5, 385

Moncrief, J A, J C Darin, P C Canizaro en R B Sawyer (1963), Use of dextran to prevent arterial and venous thrombosis Ann Surg 158, 553

Morgan, T O, J M Little en W A Evans (1966), Renal failure associated with low molecular weight dextran infusion Brit Med J 2, 737

Morgan, T O en J M Little (1967), Renal failure and low molecular weight dextran Brit Med J 1, 635

Nicolaides, A N, P A Dupont, S Desai, J D Lewis, J N Douglas, H Dodsworth, G Foundes, R J Luck en C W Jamieson (1972), Small dose of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery Lancet II, 890

Nilsson, I M en B Olow (1962), Fibrinolysis induced by streptokinase in man Acta Chir Scand 123, 247

Nilsson, I M en O Eiken (1964), Further studies on the effect of dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism Throm Diath Haemorrh 11, 39

Ochsner, A en M DeBakey (1941), Therapeutic considerations of thrombophlebitis and phlebothrombosis New Eng J Med 225, 207

Ochsner, A, J H Kay, P T DeCamp, S B Hutton en G A Balla (1950), Newer concepts of blood coagulation with particular reference to postoperative thrombosis Ann Surg 131, 652

Olow, J (1930), Sur un détail concernant le diagnostic de la thrombose crurale Acta Obst Gynec Scand 10, 159

Paré, J (1950), Vroegere mobilisatie na operatie Academisch proefschrift, Leiden

Partsch, H, A Mostbeck en O Lofferer (1974), Isotopic detection of leg and pelvic thrombosis 5th International Congress of Phlebology, Milan, Italy

Paterson, J C en J McLachlin (1954), Precipitating factors in venous thrombosis Surg Gynec Obstet 98, 96

- Payr, E (1930), Gedanken und Beobachtungen über die Thrombo-Emboliefrage Zentralblatt für Chirurgie 57, 961
- Pfaff, O G (1907), Phlebitis following abdominal operations Amer J Obst Gynec 56, 630
- Pflug, J en H Daintree-Johnson (1974), The theoretical background for management of varicose veins Venous Diseases / American European Symposium on Venous Diseases, Montreux 1974/
- Pollak, E W, M M Weber, W F Barker, W Victory, M Cragin en E Wit (1974), Autologous <sup>125</sup>I – fibrinogen uptake test in the detection and management of venous thrombosis Arch Surg 109, 48
- Portes, W J, P D Harris, J R Hinshaw, T P Davis en S I Schwartz (1962), Blood sludging Ann Surg 155, 33
- Rabinov, K en S Paulin (1972), Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg Arch Surg 104, 134
- Replogle, R L (1969), The nature of blood sludging, and its relationship to the pathophysiological mechanism of trauma and shock J Trauma 9, 675
- Reus, H D de (1973), Flebografie bij acute trombose in de benen Ned T Geneesk 117, 383
- Revers, C E (1975), Flebografie als diagnostisch hulpmiddel bij patienten met een oedeematus of pijnlijk been door grote iliacale lymfeklieren Ned T Geneesk 119, 1178
- Roberts, C en L Cotton, (1972), Blood flow measurement Sector Publishing Limited, London
- Roos, J (1970), Thrombose preventie bij chirurgische patienten Ned T Geneesk 114, 1828
- Rothman, S, E Adelson, A Schwebel en R D Langdell (1957), Adsorption of carbon – 14 dextran to human blood platelets and red blood cells Vox Sang 2, 104
- Royston, G R (1966), The management of adequate anticoagulant therapy and its complications Vascular Diseases 3, 295
- Rushmer, R F (1970) Cardiovascular dynamics W B Saunders Comp Philadelphia
- Sasahara, A A, J E Cannilla, R L Morse, J J Sidd en G M Tremblay (1967), Clinical and physiologic studies in pulmonary thromboembolism Amer J Cardiol 20, 10
- Sawyer, R B (1968), Clinical experiences with dextran treatment Acte Chir Scand Suppl 387, 58
- Schmidt, W J H (1953), Diagnostiek der postoperatieve trombose Academisch proefschrift, Amsterdam
- Schmidt, W J H (1954), Diagnosis of post-operative thrombo-embolic complications Arch Chir Neerland 6, 253
- Schornagel, H E (1962), Trombose en longembolie Ned T Geneesk 106, 1463
- Seeber, J J (1974), Impedance plethysmography Arch Phys Med Rehabil 55, 170
- Sevitt, S en N G Gallagher (1959), Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients Lancet II, 981
- Shephard, D A E en L D Vandam (1964), Anaphylaxis associated with the use of dextran Anesthesiology 25, 244
- Shoemaker, W C (1963), Studies on viscosity alternations in shock Arch Surg 87, 355
- Sigel, B, G L Popky, D K Wagner, J P Boland, E M Mapp en P Feigl (1968), A Doppler ultrasound method for diagnosing lower extremity venous disease Surg Gynec Obstet 127, 339
- Sigel, B, G L Popky, D K Wagner, J P Boland, E M Mapp en P Feigl (1968), Comparison of clinical and Doppler ultrasound evaluation of confirmed lower extremity venous disease Surgery 64, 332
- Sigel, B, G L Popky, E M Mapp, P Feigl, W R Felix en J Ipsen (1970), Evaluation of Doppler ultrasound examination Arch Surg 100, 535
- Sigel, B, W R Felix, G L Popky en J Ipsen (1972), Diagnosis of lower limb venous thrombosis by Doppler ultrasound technique Arch Surg 104, 174
- Skinner, D B en E W Salzman (1967), Anticoagulant prophylaxis in surgical patients Surg Gynec Obstet 125, 741
- Sobotka, M R (1975), Postoperatieve diepe veneuze trombose bij een 9-jarig meisje Ned T Geneesk 119, 916



- Stadil, F (1967)*, Macrodex prophylaxis in postoperative thrombosis *Acta Chir Scand Suppl* 387, 88
- Steer, M L, A J Spotnitz, S I Cohen, S Paulin en E W Salzman (1973)*, Limitations of impedance phlebography for diagnosis of venous thrombosis *Arch Surg* 106, 44
- Stein, P D en H Evans (1967)*, An autopsy study of leg vein thrombosis *Circulation* 35, 671
- Strandness, D E, E P McCutcheon en R F Rushmer (1966)*, Application of a transcutaneous Doppler flowmeter in evaluation of occlusive arterial disease *Surg Gynec Obstet* 122, 1039
- Strandness, D E en S D Summer (1972)*, Ultrasonic velocity detector in the diagnosis of thrombophlebitis *Arch Surg* 104, 180
- Suzuki, F, W C Shoemaker, R J Baker en J S Carey (1965)*, Use of labelled red cells and low viscosity dextran in the study of trapped blood *Surg Gynec Obstet* 121, 51
- Takaori, M en P Safar (1966)*, Adaptation to acute severe hemodilution with dextran 75 in dogs *Arch Surg* 92, 743
- Thomas, M L (1972)*, Phlebography *Arch Surg* 104, 145
- Thorsén, G en H Hint (1950)*, Aggregation, sedimentation and intravascular sludging of erythrocytes *Acta Chir Scand Suppl* 154
- Tubiana, R en J Duparc (1961)*, Prevention of thrombo-embolic complications in orthopaedic and accident surgery *J Bone Joint Surg* 43-B, 7
- Vickers, M D, M L Heath en D Dunlap (1969)*, A comparison of Macrodex and stored blood as replacement for blood loss during planned surgery *Brit J Anaesth* 41, 677
- Virchow, R (1846)*, Die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen *Beiträge exper Path Phys* 2, 1
- Virchow, R (1846)*, Ueber die Verstopfung der Lungenarterie *Neue Notizen aus dem Gebiete der Natur und Heilkunde* 37, 26
- Virchow, R (1854)*, Die Pfropfbildungen und Verstopfungen in den Gefassen *Handbuch der Speciellen Pathologie und Therapie*, Verlag von Ferdinand Enke, Erlangen
- Virchow, R (1856)*, Neur Fall von tödtlicher Embolie der Lungenarterien *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* 10, 225
- Vroonhoven, Th J M V van (1974)*, Preventie van postoperatieve diepe veneuze trombose *Academisch proefschrift*, Rotterdam
- Wallenius, G (1954)*, Renal clearance of dextran as a measure of glomerular permeability *Acta Soc Med Upsaliensis Suppl* 4
- Weiss, H J (1967)*, The effect of clinical dextran on platelet aggregation, adhesion and ADP releas in man *J Lab Clin Med* 69, 37
- Wells, R E en E W Merrill (1961)*, Shear rate dependence of the viscosity of whole blood and plasma *Science* 133, 763
- Wells, R E en E W Merrill (1962)*, Influence of flow properties of blood upon viscosity – haematocrit relationships *J Clin Invest* 41, 1591
- Wheeler, H B, S C Mullick en J N Anderson (1971)*, Diagnosis of occult deep vein thrombosis by a noninvasive bedside technique *Surgery* 70, 20
- Wheeler, H B, D Pearson, D O'Connell en S C Mullick (1972)*, Impedance phlebography, *Arch Surg* 104, 164
- Whitmore, R L (1968)*, Rheology of the circulation *Pergamon Press*, Oxford
- Wichman, H, M Atiken J W Harkess (1968)*, The use of dextran in the prevention of thromboembolism in patients with major fractures *Surg Forum* 19, 467
- Winfrey, E W en J H Foster (1964)*, Low molecular weight dextran in small artery surgery *Arch Surg* 88, 78
- Wise, R C en J K Todd (1973)*, Spontaneous lower-extremity venous thrombosis in children *Amer J Dis Child* 126, 766
- Wright, H P, S B Osborn en D G Edmunds (1951)*, Effect of postoperative bedrest and early ambulation on the rate of venous blood flow *Lancet* I, 222
- Wright, I S (1969)*, Anticoagulant therapy *Amer Heart J* 77, 280
- Yao, J S T, R E Henkin en J J Bergan (1974)*, Venous thromboembolic disease *Arch Surg* 109, 664



# Curriculum vitae.

Schrijver van dit proefschrift werd op 21 maart 1943 te Pečky/(Tsjecho-Slowakije) geboren. Hij behaalde in 1960 het eindexamen Gymnasium A te Poděbrady. Daarna studeerde hij medicijnen op de medische faculteit van de Karel Universiteit te Praag, waar hij in 1967 tot arts werd bevorderd.

Na het vervullen van zijn militaire dienstplicht begon hij zijn opleiding van de algemene chirurgie op de chirurgische afdeling van het ziekenhuis te Nymburk. In december 1968 kwam hij naar Nederland. In januari 1969 is hij als arts-assistent op de chirurgische afdeling van het Diaconessenhuis te Eindhoven gestart.

Per 1 juni 1970 is hij met zijn huidige opleiding tot chirurg op de chirurgische afdeling van het St. Josephziekenhuis te Eindhoven (opleider Dr. M. Knape, chirurg) begonnen. Deze opleiding zal tot 1 juni 1976 voortduren.

Aan hem werd met ingang van 20 december 1974 door het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne de bevoegdheid de geneeskunst in Nederland uit te oefenen verleend.

Volgens de Wet van 8 januari 1975 werd aan hem de Nederlandse nationaliteit verleend.



# Stellingen

- 1) Dextran 40 is een effectief en veilig profylacticum voor postoperatieve diepe veneuze trombose.

Dit proefschrift.

- 2) De profylaxe van diepe veneuze trombose met coumarine-derivaten post-operatief toegepast, moet eerder als een therapie van een bestaande aandoening dan als een profylaxe worden beschouwd.

Dit proefschrift.

- 3) De Doppler-techniek is wellicht geen foutloze, maar wel een eenvoudige betrouwbare en niet belastende methode bij de diagnostiek van de post-operatieve diepe veneuze trombose.

Dit proefschrift.

- 4) Bij de patiënten met claudicatio intermittens klachten is de lumbale sympathectomie als enige behandeling aanvechtbaar.

K.E. Loose (1975)  
Congress of International  
College of Surgeons  
Amsterdam.

- 5) In de behandeling van de 3e graads brandwonden verdient de primaire huidexcisie en -plastiek de voorkeur.

R.P. Hermans (1968)  
Academisch proefschrift  
Amsterdam.

- 6) Voor de behandeling van shock bij patiënten met brandwonden is de hypertone zoutoplossing het aangewezen middel.

W.W. Monafo (1975)  
Congress of International  
College of Surgeons  
Amsterdam.



- 7) De keuze van behandeling van het mamma carcinoom dient pas na overleg met de patiënt gemaakt te worden.  
A.I. Holleb (1974)  
Cancer 33, 301
- 8) Indien men besluit tot een osteosynthese ter behandeling van een pseudoarthrose, die ontstaan is na een intramedullaire osteosynthese dan dient dit steeds een intramedullaire osteosynthese te zijn.  
Th.J. van Straaten (1974)  
Academisch Proefschrift  
Amsterdam.
- 9) Bij de behandeling van arteriitis temporalis is het normaliseren van de bezinkingssnelheid van de erythrocyten geen bewijs dat de ontsteking tot rust is gekomen.  
P. Fauchald e.a. (1972)  
Ann. Int. Med. 77, 845.
- 10) Het heeft weinig nut patiënten met een longcarcinoom en positieve mediastinoscopie te opereren. Patiënten met een longcarcinoom en negatieve mediastinoscopie hebben een zeer grote kans een resectabel letsel te hebben en een grote kans dat deze resectie curatief is.  
L.K. Lacquet e.a. (1975)  
Thorax 30, 141.
- 11) Naast de sthetoscoop en de toucher-handschoen is bij het onderzoek van een 'acute buik' een eenvoudige stoel het meest belangrijke onderzoek-instrument.
- 12) Voor de oorspronkelijke politieke functie van het 'ijzeren gordijn' is tijdens de afgelopen jaren die van een semi-permeabile 'brain-drain' in de plaats gekomen.
- 13) Voor vele wintersport-vakantiegangers is de après-ski het aantrekkelijkst, hoewel dit de oorzaak van de meeste ski-ongevallen is.











